

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

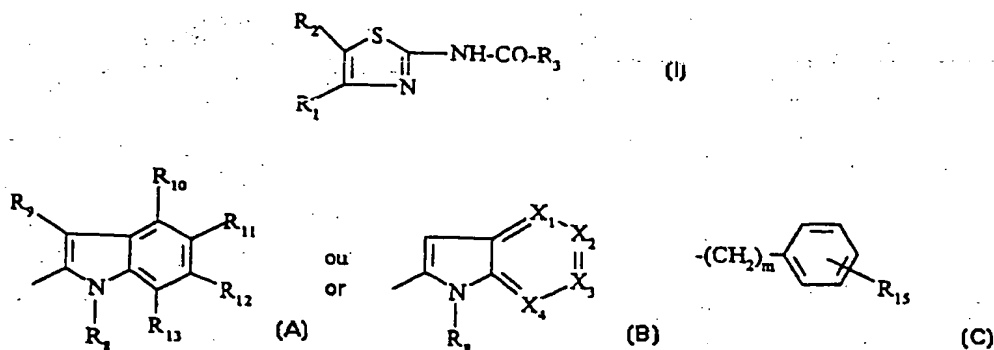
ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

| | | |
|---|---|--|
| (51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 417/12, 471/04, 209/42, 417/14, A61K 31/425 // (C07D 471/04, 221:00, 209:00) | A1 | (11) Numéro de publication internationale: WO 99/15525 (43) Date de publication internationale: 1er avril 1999 (01.04.99) |
| (21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/02007 (22) Date de dépôt international: 18 septembre 1998 (18.09.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/11718 19 septembre 1997 (19.09.97) FR 98/05106 23 avril 1998 (23.04.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BRODIN, Roger [FR/FR]; Résidence La Guirlande, Bâtiment A2, 205, rue de Fontcarrade, F-34070 Montpellier (FR). BOIGEGRAIN, Robert [FR/FR]; 80, chemin de Péret, F-34820 Assas (FR). BIGNON, Eric [FR/FR]; 4, allée de la Garonne, F-31120 Pinsaguel (FR). MOLIMARD, Jean-Charles [FR/FR]; 782, rue des Combelles, F-34980 Saint Gely du Fesc (FR). OLLIERO, Dominique [FR/FR]; 23, allée Jeanne Bourgeois, Hameau de l'Aiguelongue, F-34090 Montpellier (FR). (74) Mandataires: LE GUEN, Gérard etc.; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR). | (81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée Avec rapport de recherche internationale. | |

(54) Title: CARBOXAMIDOTHIAZOLE DERIVATIVES, PREPARATION, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(54) Titre: DERIVES DE CARBOXAMIDOTHIAZOLES, LEUR PREPARATION, LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES EN CONTENANT



(57) Abstract

The invention concerns thiazole derivatives agonist of cholecystokinin (CCK) of formula (I) in which R₁ represents a substituted phenyl group; R₂ a group selected among CH₂-R₇, (CH₂)₂-R₇, S-CH₂-R₇, CH₂-S-R₇, (C₅-C₈)alkyl with R₇ representing a group (C₅-C₇)cycloalkyl and R₃ a group (A) or (B) with R₈ representing a group (CH₂)_nR₁₅ or (C) and R₁₅ representing COOH or COO(C₁-C₄)alkyl. The invention also concerns a method for preparing pharmaceutical compositions containing them and their uses for preparing medicines.

(57) Abrégé

La présente invention concerne des dérivés de thiazole agonistes de la cholécystokinine (CCK) de formule (I) dans laquelle R₁ représente un groupement phényle substitué, R₂ un groupement choisi parmi CH₂-R₇, (CH₂)₂-R₇, S-CH₂-R₇, CH₂-S-R₇, (C₃-C₈)alkyle avec R₇ représentant un groupement (C₃-C₇)cycloalkyle et R₃ un groupement (A) ou (B) avec R₈ représentant un groupe (CH₂)_nR₁₅ ou (C) et R₁₅ représentant COOH ou COO(C₁-C₄)alkyle. Elle concerne en outre un procédé de préparation des compositions pharmaceutiques les contenant et leurs utilisations pour la préparation de médicaments.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

| | | | | | | | |
|----|---------------------------|----|---|----|--|----|-----------------------|
| AL | Albanie | ES | Espagne | LS | Lesotho | SI | Slovénie |
| AM | Arménie | FI | Finlande | LT | Lituanie | SK | Slovaquie |
| AT | Autriche | FR | France | LU | Luxembourg | SN | Sénégal |
| AU | Australie | GA | Gabon | LV | Lettonie | SZ | Swaziland |
| AZ | Azerbaïdjan | GB | Royaume-Uni | MC | Monaco | TD | Tchad |
| BA | Bosnie-Herzégovine | GE | Géorgie | MD | République de Moldova | TG | Togo |
| BB | Barbade | GH | Ghana | MG | Madagascar | TJ | Tadjikistan |
| BE | Belgique | GN | Guinée | MK | Ex-République yougoslave de Macédoine | TM | Turkménistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Grèce | ML | Mali | TR | Turquie |
| BG | Bulgarie | HU | Hongrie | MN | Mongolie | TT | Trinité-et-Tobago |
| BJ | Bénin | IE | Irlande | MR | Mauritanie | UA | Ukraine |
| BR | B Brésil | IL | Israël | MW | Malawi | UG | Ouganda |
| BY | Bélarus | IS | Islande | MX | Mexique | US | Etats-Unis d'Amérique |
| CA | Canada | IT | Italie | NE | Niger | UZ | Ouzbékistan |
| CF | République centrafricaine | JP | Japon | NL | Pays-Bas | VN | Viet Nam |
| CG | Congo | KE | Kenya | NO | Norvège | YU | Yougoslavie |
| CH | Suisse | KG | Kirghizistan | NZ | Nouvelle-Zélande | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | République populaire démocratique de Corée | PL | Pologne | | |
| CM | Cameroun | KR | République de Corée | PT | Portugal | | |
| CN | Chine | KZ | Kazakhstan | RO | Roumanie | | |
| CU | Cuba | LC | Sainte-Lucie | RU | Fédération de Russie | | |
| CZ | République tchèque | LI | Liechtenstein | SD | Soudan | | |
| DE | Allemagne | LK | Sri Lanka | SE | Suède | | |
| DK | Danemark | LR | Libéria | SG | Singapour | | |
| EE | Estonie | | | | | | |

"Dérivés de Carboxamidothiazoles, leur préparation,
les compositions pharmaceutiques en contenant".

La présente invention a pour objet des dérivés de thiazole agonistes de la cholécystokinine (CCK) et plus particulièrement agonistes des récepteurs de type A de la cholécystokinine (CCK-A), leur procédé de préparation et les médicaments les contenant.

5 La CCK est un peptide qui, en réponse à une ingestion d'aliment, est sécrété au niveau périphérique et participe à la régulation de nombreux processus digestifs (Crawley J.N. *et al.*, Peptides, 1994, 15 (4), 731-735).

10 La CCK a été identifiée également dans le cerveau, et pourrait être le neuropeptide le plus abondant agissant comme neuromodulateur des fonctions cérébrales par stimulation des récepteurs de type CCK-B (Crawley J.N. *et al.*, Peptides, 1994, 15 (4), 731-735). Dans le système nerveux central, la CCK interagit avec la transmission neuronale médiée par la dopamine (Crawley J.N. *et al.*, ISIS Atlas of Sci., Pharmac, 1988, 84-90). Elle intervient également dans des mécanismes impliquant l'acétylcholine, le GABA (acide γ -aminobutyrique), la sérotonine, les opioïdes, la somatostatine, la substance P et dans les canaux ioniques.

15 Son administration provoque des modifications physiologiques : prose palpébrale, hypothermie, hyperglycémie, catalepsie, et des modifications comportementales : hypolocomotricité, diminution de l'exploration, analgésie, modification de la faculté d'apprentissage, modification du comportement sexuel et satiété.

20 La CCK exerce son activité biologique par l'intermédiaire d'au moins deux types de récepteurs : les récepteurs CCK-A localisés principalement en périphérie, et les récepteurs CCK-B présents essentiellement dans le cortex cérébral. Les récepteurs CCK-A de type périphérique sont aussi présents dans certaines zones du système nerveux central incluant l'area postrema, le noyau du tractus solitaire et le noyau interpédonculaire (Moran T.H. *et al.*, Brain Research, 1986, 362, 175-179 ; Hill D.R. *et al.*, J. Neurosci, 1990, 10, 1070-1081) ; avec cependant des différences d'espèce (Hill D.R. *et al.*, J. Neurosci, 1990, 10, 1070-1081 ; Mailleux P. *et al.*, Neurosci Lett., 1990, 117, 243-247 ; Barrett R.W. *et al.*, Mol. Pharmacol., 1989, 36, 285-290 ; Mercer J.G. *et al.*, Neurosci Lett., 1992, 137, 229-231 ; Moran T.H. *et al.*, Trends in Pharmacol. Sci., 1991, 12, 232-236).

30 A la périphérie, par l'intermédiaire des récepteurs CCK-A (Moran T.H. *et al.*, Brain Research, 1986, 362, 175-179), la CCK retarde la vidange gastrique, module la motilité intestinale, stimule la contraction vésiculaire, augmente la sécrétion biliaire et contrôle la sécrétion pancréatique (McHugh P.R. *et al.*, Fed. Proc., 1986, 45, 1384-1390 ; Pendleton R.G. *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1987, 241, 110-116).

Le rôle de la CCK dans le signal de satiété est supporté par le fait que les concentrations plasmatiques de CCK, dépendantes de la composition des repas (fortes concentrations de protéines ou de lipides) sont, après les repas, supérieures à celles observées avant les repas (Izzo R.S. *et al.*, Regul. Pept., 1984, 9, 21-34 ; Pfeiffer A. *et al.*, Eur. J. Clin. Invest., 1993, 23, 57-62 ; Lieverse R.J., Gut, 1994, 35, 501). Chez les boulimiques, il y a une diminution de la sécrétion de la CCK induite par un repas, (Geraciotti T.D. Jr. *et al.*, N. Engl. J. Med., 1988, 319, 683-688 ; Devlin M.J. *et al.*, Am. J. Clin. Nutr., 1997, 65, 114-120) et une baisse des concentrations de CCK dans le liquide cérébrospinal (Lydiard R.B. *et al.*, Am. J. Psychiatry, 1993, 150, 1099-1101). Dans les lymphocytes T, un compartiment cellulaire pouvant refléter les sécrétions neuronales centrales, les concentrations basales de CCK sont significativement inférieures chez les patients atteints de Bulimia nervosa (Brambilla F. *et al.*, Psychiatry Research, 1995, 37, 51-56). Les traitements (par exemple par la L-phénylalanine, ou les inhibiteurs de trypsine) qui augmentent la sécrétion de la CCK endogène provoquent une réduction de la prise alimentaire chez plusieurs espèces dont l'homme (Hill A.J. *et al.*, Physiol. Behav., 1990, 48, 241-246 ; Ballinger A.B. *et al.*, Metabolism, 1994, 43, 735-738). De même, l'administration de CCK exogène réduit la prise de nourriture chez de nombreuses espèces dont l'homme (Crawley J.N. *et al.*, Peptides, 1994, 15, 731-755).

L'inhibition de la prise de nourriture par la CCK est médiée par le récepteur CCK-A. En effet le devazepide, un antagoniste sélectif des récepteurs CCK-A, inhibe l'effet anorexigène de la CCK alors que les agonistes sélectifs de ces récepteurs inhibent la prise de nourriture. (Asin K.E. *et al.*, Pharmacol. Biochem. Behav., 1992, 42, 699-704 ; Elliott R.L. *et al.*, J. Med. Chem., 1994, 37, 309-313 ; Elliott R.L. *et al.*, J. Med. Chem., 1994, 37, 1562-1568). De plus, les rats OLETF, n'exprimant pas le récepteur CCK-A sont insensibles à l'effet anorexigène de la CCK (Miyasaka K. *et al.*, 1994, 180, 143-146).

Basée sur ces évidences du rôle clé de la CCK dans le signal de satiété périphérique, l'utilité des agonistes et des antagonistes de la CCK comme médicaments dans le traitement de certains troubles du comportement alimentaire, de l'obésité et du diabète est indiscutable. Un agoniste des récepteurs de la CCK peut aussi être utilisé en thérapeutique dans le traitement des troubles du comportement émotionnel, sexuel et mnésique (Itoh S. *et al.*, Drug. Develop. Res., 1990, 21, 257-276), de la schizophrénie, des psychoses (Crawley J.N. *et al.*, Isis Atlas of Sci. Pharmac., 1988, 84-90 et Crawley J.N., Trends in Pharmacol. Sci., 1991, 12, 232-265), de la maladie de Parkinson (Bednar I. *et al.*, Biogenic amine, 1996, 12 (4), 275-284), des dyskinésies

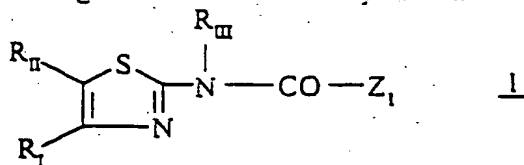
tardives (Nishikawa T. et al., Prog Neuropsychopharmacol. Biol. Psych., 1988, 12, 803-812 ; Kampen J V et al., Eur J Pharmacol., 1996, 298, 7-15) et de divers troubles de la sphère gastrointestinale (Drugs of the Future, 1992, 17 (3), 197-206)

Des agonistes des récepteurs CCK-A de la CCK sont décrits dans la littérature. Par exemple, certains produits ayant de telles propriétés sont décrits dans EP-383690 et WO90/06937, WO95/28419, WO96/11701 ou encore WO96/11940.

La plupart des agonistes des récepteurs CCK-A décrits à ce jour sont de nature peptidique. Ainsi, le FPL 14294 dérivé de la CCK-7 est un puissant agoniste des récepteurs CCK-A non sélectif *vis-à-vis* des récepteurs CCK-B. Il possède une puissante activité inhibitrice de la prise de nourriture chez le rat et chez le chien après administration intranasale (Simmons R.D. *et al.*, Pharmacol. Biochem. Behav., 1994, 47 (3), 701-708. Kaiser E.F. *et al.*, Faseb. 1991, 5, A864). De même, il a été montré que le A-71623, un térapeptide agoniste sélectif des récepteurs CCK-A, est efficace dans des modèles d'anorexie sur une période de 11 jours et entraîne une réduction significative de la prise de poids par rapport au contrôle, chez les rongeurs et les singes cynomologues (Asin K.E. *et al.*, Pharmacol. Biochem. Behav., 1992, 42, 699-704). De la même façon, des analogues structuraux du A 71623, possédant une bonne efficacité et une sélectivité pour les récepteurs CCK-A sont dotés d'une puissante activité anorexigène chez le rat (Elliott R.L. *et al.*, J. Med. Chem., 1994, 37, 309-313. Elliott R.L. *et al.*, J. Med. Chem., 1994, 37, 1562-1568). Le GW 5823 (Henke B.R. *et al.*, J. Med. Chem., 1996, 39, 2655-2658. Henke B.R. *et al.*, J. Med. Chem., 1997, 40, 2706-2725) une benzodiazépine-1,5, est un agoniste des récepteurs CCK-A *in vitro*. Cette molécule est également active par voie orale sur la contraction de la vésicule biliaire chez la souris et sur la prise de nourriture chez le rat.

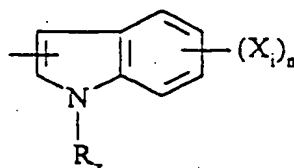
Des dérivés du thiazole antagonistes de la cholécystokinine sont décrits dans le brevet européen EP-432040 et la demande de brevet européen EP-518731

La demande de brevet européen EP-518731 décrit des composés qui interagissent avec les récepteurs de la gastrine et de la cholécystokinine de formule :



dans laquelle :

Z₁ peut notamment représenter un groupe indolyle de formule :

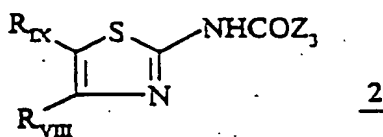


dans laquelle X_i a différentes significations et R_z peut représenter l'hydrogène ; un groupe (C_1-C_4) alkyle ; un groupe carboxyalkylène éventuellement estérifié de formule Z_2COOR dans laquelle Z_2 représente un (C_1-C_4) alkylène et R représente H, un benzyle, un (C_1-C_6) alkyle ; un groupe carbamoylalkylène de formule $Z_2CONR_{IV}R_V$ dans laquelle R_{IV} et R_V représentent chacun indépendamment l'hydrogène, un (C_1-C_6) alkyle ou forment avec l'azote un hétérocycle saturé ; un groupe acyle de formule COR_{VI} dans laquelle R_{VI} représente un (C_1-C_4) alkyle ou un phényle ; un groupe alcoxycarbonyl de formule $COOR_{VII}$ dans laquelle R_{VII} représente un *tert*-butyle ou un benzyle.

Toutefois, parmi les composés de formule 1 décrits dans cette demande, aucun ne comporte un groupement indole comportant simultanément des groupements X_i et R_z , différents de l'hydrogène. Les composés de formule 1 et leurs sels sont décrits dans EP 518 731 comme inhibant la fixation de la cholécystokinine à ses récepteurs. Ils sont plus ou moins sélectifs des récepteurs de type A et B et des antagonistes de la gastrine plus ou moins puissants.

A titre représentatif de ces composés, on peut notamment citer, le sel de potassium de l'acide 2-[4-(2-chlorophényl)thiaz-2-ylcarbamoyl]indole-1-acétique ou SR 27897 B, connu comme un antagoniste puissant des récepteurs CCK-A (Eur. J. Pharmacol., 1993, 1, 13-19).

Dans la demande de brevet européen EP-611766, sont décrits des agonistes des récepteurs de la cholécystokine sur le test de l'amylase pancréatique. Ces composés répondent à la formule :



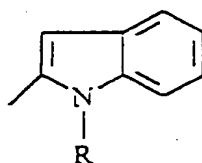
dans laquelle :

- R_{VIII} est un radical (hétéro)aryle choisi parmi les groupes 4-chloro-2,6-diméthoxyphényle, 2,6-diméthoxy-4-méthylphényle, 2,4,5-triméthoxyphényle, 4-méthyl-2,3,6-triméthoxyphényle, 2,6-diméthoxy-4-éthylphényle, 2,4,6-triméthoxy-5-chloro-phényle, 2,4,6-triméthoxy-3-pyridinyle, 2,4-diméthoxy-6-méthyl-3-pyridinyle, 6-chloro-2,4-diméthoxy-5-pyrimidinyle, 2,4,6-triméthoxy-5-pyrimidinyle,

5-chloro-2,4-diméthoxyphényle, 5-chloro-2-méthoxy-4-méthyl phényle, 2,5-diméthoxy-4-méthylphényle, 4-trifluorométhyl-2,6-diméthoxy phényle, 2,4-diméthoxy-5-méthylphényle, 5-éthyl-2,4-diméthoxyphényle, 2,4-diméthoxyphényle ;

- R_{IX} représente un hydrogène, un (C₁-C₄)alkyle ou un benzyle ; avec la limitation que R_{IX} est obligatoirement l'hydrogène lorsque R_{VIII} est un phényle substitué simultanément aux positions 2 et 6 ou lorsque R_{VIII} est un radical 3-pyridinyle substitué simultanément aux positions 2 et 4 ou R_{VIII} est un radical 5-pyrimidinyle substitué simultanément aux positions 4 et 6 ;

- Z₃ représente un groupe 3-quinoléinyle ou un groupe 2-indolyde de formule :



dans laquelle R est l'hydrogène, un groupe acétyle ou un groupe CH₂COOR', R' étant l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle,

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

La présente invention a précisément pour objet de proposer une nouvelle famille de dérivés de thiazole particulièrement intéressants pour leur activité agoniste des récepteurs CCK-A.

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'études systématiques pour caractériser :

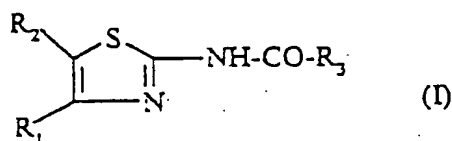
- leur potentialité à déplacer la [¹²⁵I]-CCK de ses sites de liaison présents sur des membranes pancréatiques de rat (récepteurs CCK-A) ou de cellules 3T3 exprimant le récepteur recombinant CCK-A humain ;
- leur propriété agoniste des récepteurs CCK-A à travers leur capacité à induire *in vitro* une mobilisation du calcium intracellulaire dans les cellules 3T3 exprimant le récepteur CCK-A humain.

Avantageusement, les dérivés du thiazole, selon la présente invention manifestent une capacité à se lier aux récepteurs CCK-A et à stimuler comme la CCK, la mobilisation du calcium intracellulaire dans une lignée cellulaire exprimant le récepteur recombinant CCK-A humain. Ils s'avèrent être des agonistes des récepteurs CCK-A.

Les composés de la présente invention ont en outre été étudiés *in vivo*, en évaluant leur capacité à bloquer la vidange gastrique chez la souris. Comme la CCK, ces composés bloquent chez la souris la vidange gastrique et se comportent donc *in vivo* comme des agonistes des récepteurs CCK-A.

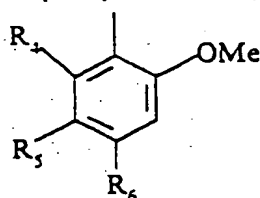
De manière surprenante, ils s'avèrent des agonistes plus puissants que les dérivés du thiazole décrits dans la demande de brevet EP-611766. Ces meilleures performances ont été appréciées d'une part *in vitro* sur la mobilisation du calcium intracellulaire, et d'autre part, *in vivo*, via leur administration par la voie intrapéritonéale, par leur capacité à bloquer la vidange gastrique chez la souris.

En conséquence, la présente invention a pour premier objet des composés de formule (I) :



dans laquelle :

- R₁ représente un groupement phényle substitué de formule :

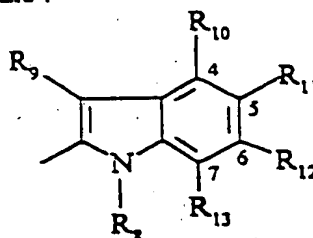


- R₂ représente un groupement choisi parmi :

- CH₂-R₇,
- (CH₂)₂-R₇,
- S-CH₂-R₇,
- CH₂-S-R₇,
- (C₅-C₈)alkyle ;

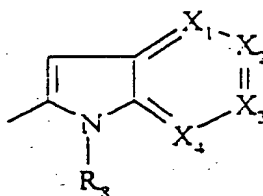
- R₃ représente :

- i) un indol-2-yle de formule :



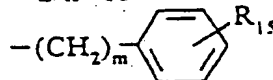
ou

- ii) un pyrrolo-pyridyle de formule :



dans laquelle l'un des X_1 , X_2 , X_3 , X_4 est N, les autres représentent CR_{14} ,

- R_4 représente l'hydrogène ou un groupement méthoxy ;
- R_5 représente l'hydrogène, ou un groupement méthyle, éthyle, isopropyle, méthoxy, éthoxy ou un halogène ;
- R_6 représente l'hydrogène, un groupement méthyle, éthyle, méthoxy ou un halogène ;
- ou R_5 et R_6 , considérés ensemble, représentent un groupe méthylènedioxy ; à la condition que les substituants R_4 , R_5 , R_6 ne soient pas simultanément l'hydrogène ;
- R_7 représente un groupement (C_5-C_7) cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou deux méthyles ;
- R_8 représente un groupe $(CH_2)_n R_{15}$ ou un groupe



- R_9 représente l'hydrogène ou un groupement méthyle ;
- R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} représentent chacun indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène, un groupement méthyle, éthyle, hydroxy, acétyloxy, méthoxy, éthoxy, méthylthio, trifluorométhyle, amino ou un halogène ;
- R_{14} représente l'hydrogène ou un groupement méthoxy ;
- R_{15} représente un groupement $COOH$ ou un groupement $COOR_{16}$;
- R_{16} représente un groupement (C_1-C_4) alkyle ;
- $n = 1, 2, 3, 4$ ou 5 ;
- $m = 0, 1$;

ainsi que leurs sels ou leurs solvates.

Par (C_1-C_4) alkyle, on entend désigner un groupement alkyle linéaire ou ramifié et plus particulièrement les groupements méthyle, éthyle, isopropyle, isobutyle et *tert*-butyle.

Par (C_5-C_8) alkyle, on entend désigner un alkyle linéaire ou ramifié et plus particulièrement les groupements *n*-pentyle, *n*-hexyle, *n*-octyle et 5,5-diméthylhexyle.

Par halogène, on entend un atome de chlore, de fluor ou de brome, le chlore étant préféré.

Les sels d'addition de ces composés sont ceux obtenus avec des bases minérales ou organiques : les sels non toxiques pharmaceutiquement acceptables sont préférés mais d'autres sels utilisables pour isoler ou purifier les composés de formule (I) sont aussi un objet de l'invention.

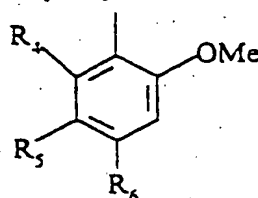
Les sels des composés de formule (I) comprennent les sels avec des bases organiques ou minérales, par exemple les sels des métaux alcalins ou alcalino-terreux, comme les sels de sodium, de potassium, de calcium, les sels de sodium et de potassium étant préférés, ou avec une amine, telle que le trométamol, ou bien les sels d'arginine, de lysine, de N-méthyl-D-glucamine ou de toute amine physiologiquement acceptable.

La présente invention s'étend également aux solvates formés par les composés de formule I avec l'eau ou des acides minéraux ou organiques tels que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide trifluoroacétique, l'acide sulfurique, l'acide sulfonique, l'acide phosphorique, l'acide naphthalène-2-sulfonique, l'acide *p*-toluènesulfonique.

Tout particulièrement, la présente invention est relative aux composés de formule (I) :

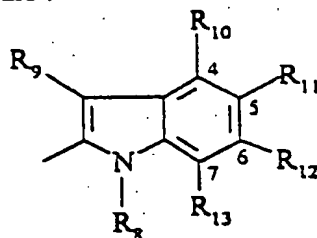
dans laquelle :

- R_1 représente un groupement phényle substitué de formule :



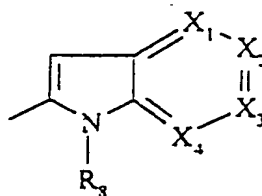
- R_3 représente :

i) un indol-2-yle de formule :



ou

ii) un pyrrolo-pyridyle de formule :



dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 , X_4 sont tels que définis ci-dessus ,

- R_4 représente l'hydrogène ou un groupement méthoxy ;
 - R_5 représente l'hydrogène, ou un groupement méthyle, éthyle, méthoxy, éthoxy ou un halogène ;
 - R_6 représente l'hydrogène, un groupement méthyle, éthyle, méthoxy ou un halogène ;
 - ou R_5 et R_6 , considérés ensemble, représentent un groupe méthylènedioxy ; à la condition que les substituants R_4 , R_5 , R_6 ne soient pas simultanément l'hydrogène ,
 - R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} représentent chacun indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène, un groupement méthyle, éthyle, méthoxy, éthoxy, méthylthio, trifluorométhyle, amino ou un halogène ;
 - R_2 , R_8 , R_9 sont tels que définis ci-dessus ;
- ainsi que leurs sels ou leurs solvates.

La présente invention a plus particulièrement pour objet des composés de formule (I) dans laquelle R_2 représente un groupe choisi parmi :

$(CH_2)_2-R_7$ et

$S-CH_2-R_7$.

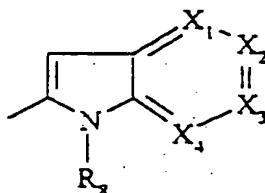
avec R_1 , R_3 et R_7 étant tels que définis ci-dessus pour (I), ainsi que leurs sels et solvates.

De préférence, R_7 représente un cyclopentyle, un cyclohexyle, un 4,4-diméthylcyclohexyle ou un cycloheptyle.

Selon la présente invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle R_2 est un cyclohexyléthylène et les substituants R_1 et R_3 ont les valeurs définies ci-dessus pour (I), ainsi que leurs sels ou solvates.

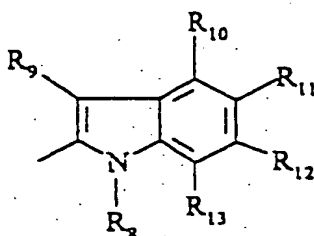
Les composés de formule (I) dans laquelle R_1 représente un 4-méthyl-2,5-diméthoxyphényle ou un 4-chloro-2,5-diméthoxyphényle et les substituants R_2 et R_3 ont les valeurs définies ci-dessus pour (I) ainsi que leurs sels et solvates sont également des composés préférés ; la valeur R_1 = 4-chloro-2,5-diméthoxyphényle étant particulièrement préférée.

Un groupe particulier de composés est constitué par les composés de formule (I) dans laquelle R_3 représente un pyrrolo-pyridyle de formule



dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 , X_4 et R_3 sont tels que définis ci-dessus pour (I), ainsi que leurs sels et solvates.

Un autre groupe particulier de composés est constitué par les composés de formule (I) dans laquelle R_3 représente un groupe indol-2-yle de formule :



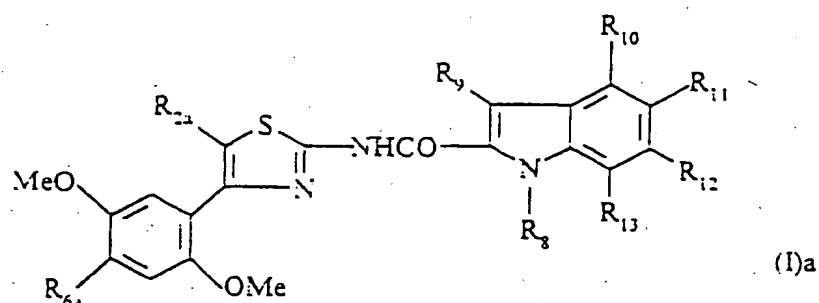
avec R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} étant tels que définis pour (I), ainsi que ses sels et solvates.

On préfère aussi les composés de formule (I) dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus pour (I) et R_3 est un groupe indol-2-yle dans lequel l'un des substituants R_{10} , R_{11} , R_{12} ou R_{13} , est différent de l'hydrogène. Particulièrement, lorsque R_3 est un groupe indol-2-yle, on préfère les composés dans lesquels R_1 représente un groupe carboxyalkylène de formule $(CH_2)_n-COOH$, plus particulièrement, un groupe carboxyméthylène. On préfère de manière plus particulière encore les composés de formule (I) dans laquelle un ou deux des substituants R_{10} , R_{11} , R_{13} représentent un groupement méthyle, méthoxy, trifluorométhyle, un chlore ou un fluor, le troisième ainsi que R_{12} et R_9 représentant l'hydrogène, ainsi que leurs sels et solvates.

Ainsi les groupes de composés particulièrement préférés selon l'invention sont représentés par

- les composés de formule :

11

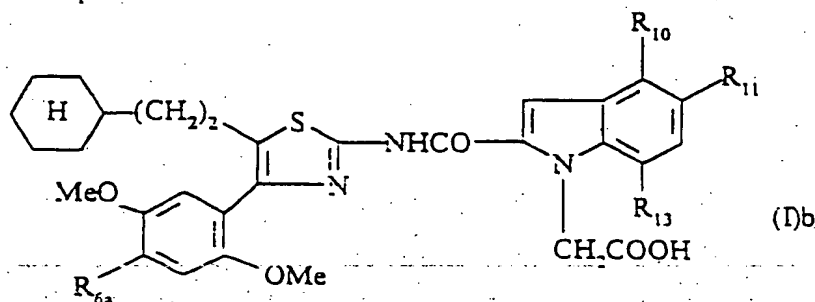


dans laquelle :

- R_{2a} représente un groupe choisi parmi :
 $(CH_2)_2R_7$
 $S-CH_2R_7$;
- R_{6a} représente un chlore ou un méthyle ;
- $R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$ étant tels que définis ci-dessus pour (I) avec la limitation qu'au moins un des substituants $R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$ soit différent de l'hydrogène ;

ainsi que leurs sels et solvates.

- les composés de formule :

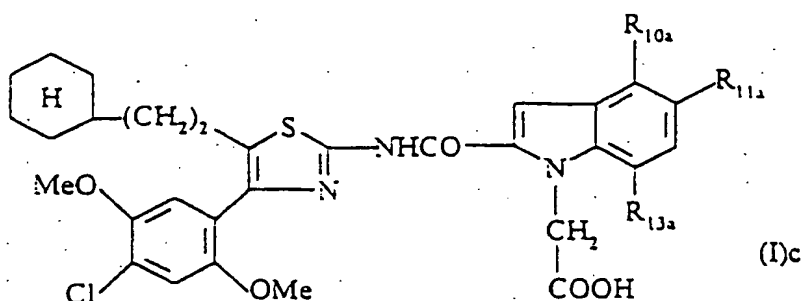


dans laquelle :

- R_{6a} est tel que défini ci-dessus pour (Ia) ;
- R_{10}, R_{11}, R_{13} sont tels que définis ci-dessus pour (I) avec la limitation qu'un ou deux des substituants R_{10}, R_{11}, R_{13} soient différents de l'hydrogène ;

ainsi que leurs sels et solvates.

- les composés de formule :



dans laquelle

- un ou deux des substituants R_{10a} , R_{11a} , R_{13a} représentent un méthyle, un méthoxy, un chlore, un fluor ou un trifluorométhyle, les autres ou l'autre représentant l'hydrogène.

ainsi que leurs sels et solvates.

Tout particulièrement, les composés suivants sont préférés :

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-5-méthylindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-5,7-diméthylindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-4-méthoxyindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-4-méthylindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-4,5-diméthylindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-5-méthoxyindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-5-chloroindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-4,5-dichloroindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-4,7-diméthylindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-4,5-diméthoxyindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-7-méthoxyindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyle)-7-méthylindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyle)-5,7-dichloroindole-1-acétique ;

5 l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyle)-4,7-diméthoxyindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyle)-5-méthoxy-7-méthylindole-1-acétique ;

10 l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyle)-5-méthyl-7-chloroindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyle)-5-chloro-7-méthylindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyle)-5-chloro-7-fluoroindole-1-acétique ;

15 l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyle)-4-méthyl-7-chloroindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyle)-4-méthyl-5-chloroindole-1-acétique ;

20 l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyle)-5-chloro-7-trifluorométhylindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyle)-4-méthoxy-7-méthylindole-1-acétique ;

ainsi que leurs sels et solvates.

Sont plus particulièrement préférés :

25 l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyle)-5-méthylindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyle)-5,7-diméthylindole-1-acétique ;

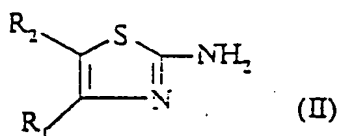
ainsi que leurs sels et solvates notamment les sels de sodium et de potassium et leurs solvates.

30

La présente invention a pour second objet un procédé de préparation des composés (I) selon l'invention. Ce procédé est caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

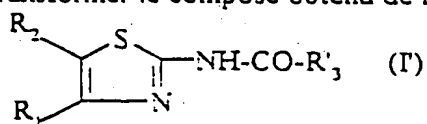
a) condenser un dérivé 2-aminothiazole de formule :

35



dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus pour (I), sur un acide de formule $R'_3\text{COOH}$ (III) ou bien sur un dérivé fonctionnel dudit acide, dans laquelle R'_3 représente R_3 ou un dérivé de R_3 tel que défini ci-dessus pour (I), et dans lequel la fonction acide de R_3 est protégée.

b) le cas échéant, transformer le composé obtenu de formule (I') :



en un composé de formule (I) par la déprotection de la fonction acide protégée du substituant de R'_3 et

c) le composé de formule (I) ainsi obtenu est isolé tel quel ou sous forme d'un de ses sels ou solvates.

L'étape a) du procédé est généralement effectuée en milieu basique. Comme dérivé fonctionnel de l'acide (III) on peut utiliser un acide activé, un anhydride, un anhydride mixte ou un ester activé dudit acide carboxylique.

Comme groupe protecteur de la fonction acide on utilise un ester tel que par exemple un ester de (C_1-C_4) alkyle.

Les anhydrides mixtes peuvent être préparés par action d'un chloroformiate d'alkyle sur l'acide, en présence d'une base, généralement une amine tertiaire telle que la triéthylamine ; cette réaction est le plus souvent effectuée dans un solvant tel que le dichlorométhane, le dichloroéthane ou le chloroforme.

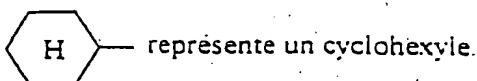
La condensation de l'aminothiazole (II) avec l'acide (III) sous forme d'ester activé, préparé par exemple par action du 1-hydroxybenzotriazole sur l'acide en présence de dicyclohexylcarbodiimide selon le mode opératoire décrit dans J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 6318-6319, ou par action de l'hexafluorophosphate de 1-benzotriazolyl oxytris(diméthylamino)phosphonium (BOP) selon le mode opératoire décrit dans Synthesis, 1976, 751-752, peut être effectuée dans un solvant dont la nature est choisie selon la solubilité des composés et le type d'activation de la fonction acide, de préférence en présence d'une base, par exemple une amine tertiaire telle que la triéthylamine ; la réaction est en général effectuée à une température comprise entre 0°C et 30°C .

Les composés de formule (I) dans lesquels un (ou plusieurs) substituant R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} représente un hydroxy sont obtenus à partir des composés de formule (I)

dans lesquels le (ou lesdits) substituant représente un acétyloxy, les autres substituants étant identiques, par hydrolyse en milieu basique.

Dans la présente description et dans les revendications, les symboles et abréviations suivants sont utilisés.

5



DCM : dichlorométhane

Et₂O : Ether : éther diéthylique

Ether iso : éther diisopropylique

10

Ether chlorhydrique : éther saturé en gaz chlorhydrique

MeOH : méthanol

EtOH : éthanol

iPrOH : isopropanol : propan-2-ol

AcOEt : acétate d'éthyle

15

DMF : diméthylformamide

THF : tétrahydrofurane

DME : diméthoxyéthane

DIPEA : diisopropyléthylamine

DMAP : 4-diméthylaminopyridine

20

DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène

PTT : Phényltriméthylammonium tribromure

TMEDA : Tétraméthyléthylènediamine

NBS : N-bromosuccinimide

CDI : carbonyldiimidazole

25

Triton B : N-benzyltriméthylammonium hydroxyde

AcOH : acide acétique

TFA : acide trifluoroacétique

Pd/C : palladium sur charbon

Ms : mésyle

30

Ts : tosyle

Acide triflique : acide trifluorométhanesulfonique

Boc : *tert*-butoxycarbonyl

Me, MeO : méthyle, méthoxy

Et : éthyle

35

Pr, iPr : propyle, isopropyle

Bu, iBu, tBu : butyle, isobutyle, *tert*-butyle

Bz : benzyle

NEt₃ : triéthylamine

BOP : hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxy-tris(diméthylamino) phosphonium.

DCI : dicyclohexylcarbodiimide

tampon pH2 : tampon sulfate

Silice H : gel de silice 60 H commercialisé par E. Merck (DARMSTAD)

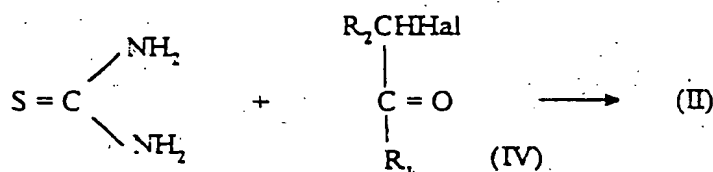
F : point de fusion

TA : température ambiante

Les aminothiazoles de formule (II) sont préparés par des méthodes connues telles que celles décrites dans le brevet EP-518731 et la demande de brevet EP-611766

De façon générale, on fait réagir la thiourée avec une cétone halogénée de formule (IV) selon le schéma réactionnel suivant.

Schéma 1



Les substituants R₁, R₂, du composé (IV) ont les mêmes significations que pour le composé (I). Hal représente un halogène, de préférence le brome ou le chlore.

Les cétones halogénées de formule (IV) peuvent être préparées par des procédés dont les principes sont décrits dans des ouvrages généraux. Par exemple, les bromocétones peuvent être obtenues par action du brome en milieu acide, du bromure cuivrique ou du phényltriméthylammoniumtribromure (PTT) sur un composé de formule :



dans laquelle R₁, R₂, ont les significations indiquées ci-dessus pour (I), dans un solvant organique tel que l'acétate d'éthyle, un solvant chloré ou leur mélange.

Les cétones (V) sont préparées en général par réaction de Friedel et Crafts en présence d'un acide de Lewis tel que AlCl₃ ou TiCl₄ par exemple. On peut également préparer des halogénocétones de formule (IV) par réaction de Friedel et Crafts avec un halogénure d'acide convenable HalCOCHHalR₂ (VI) sur un benzène convenablement substitué (R₁H = C₆H₂(OMe)R₄R₅R₆), par exemple selon Chem. Pharm. Bull., 1991, 39 (9), 2400-2407.

Un aminothiazole de formule (II) peut également être préparé en une seule étape à partir d'une acétophénone substituée de formule (V) en faisant agir successivement le brome ou le PTT dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le tétrachlorure de carbone, puis la thiourée, dans un alcool tel que l'éthanol ou le méthanol par exemple.

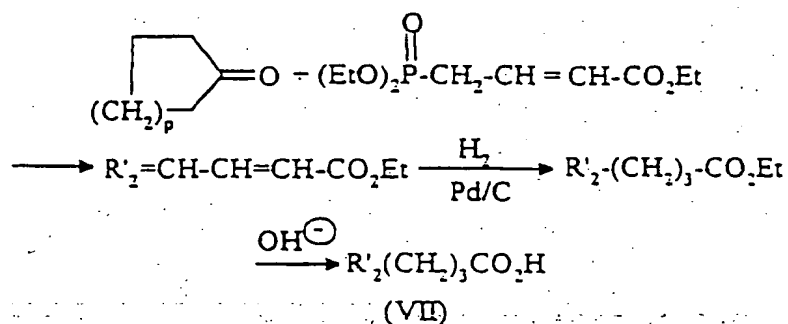
On peut également préparer les aminothiazoles de formule (II) en utilisant la réaction de Hoesch, (selon Dubois, Organic Reactions, 1945, 5, 387 ou selon Satchell *et al.*, The Chemistry of the Carbonyl Group, ed. S. Patai, Interscience, 1966, 1 (5), 233-302) suivie de la condensation avec la thiourée.

Les halogénures d'acide de formule (VI) sont préparés à partir de l'acide correspondant de formule R_2CH_2COOH (VII) par des méthodes classiques, par exemple par action du chlorure de thionyle ou du chlorure d'oxalyle.

Les acides de formule (VII) sont connus ou préparés par des méthodes connues.

De façon particulière, on peut utiliser le triéthylphosphonocrotonate et procéder selon le schéma réactionnel ci-dessous pour préparer des composés de formule $R'_2-(CH_2)_3-CO_2H$ dans laquelle R'_2 représente un (C_5-C_7) cycloalkyle

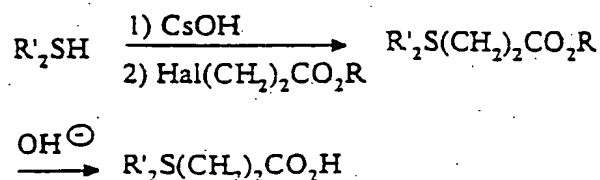
Schéma 2



$p = 1, 2 \text{ ou } 3.$

On peut préparer un acide de formule $R'_2-S-(CH_2)_2-COOH$ dans laquelle R'_2 représente un (C_5-C_7) cycloalkyle à partir d'un composé de formule R'_2SH par action de l'hydroxyde de césium puis d'un ester d'acide halogénoalcanoïque selon le schéma réactionnel ci-après :

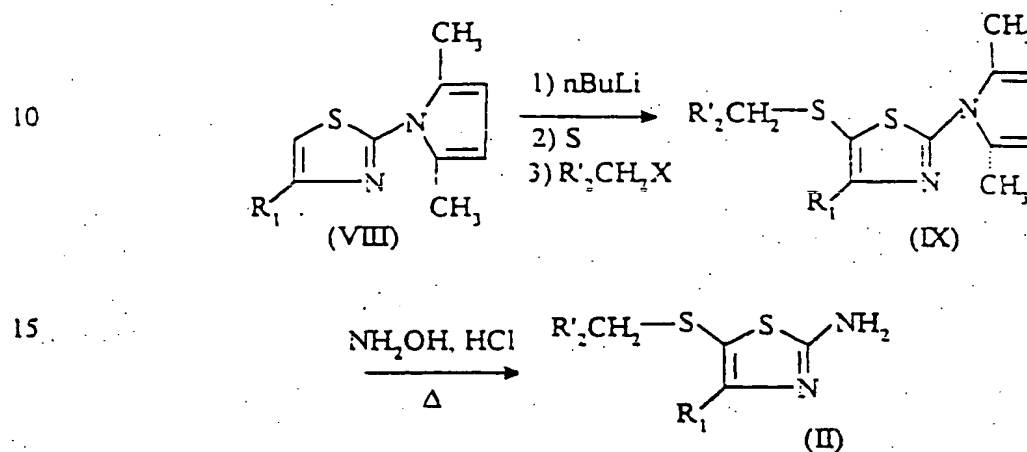
Schéma 3



avec $R = (C_1-C_4)$ alkyle.

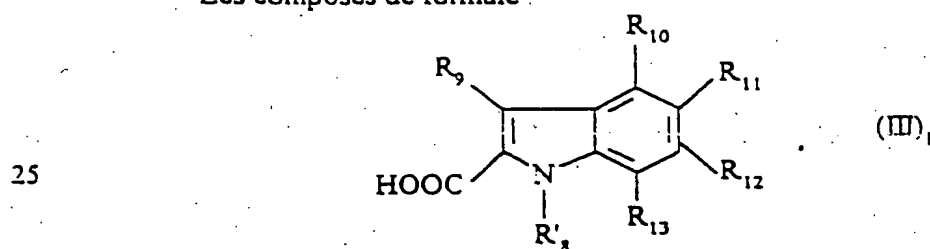
Dans certains cas, par exemple pour préparer un aminothiazole de formule (II), dans laquelle R_2 représente un groupe $-S-CH_2R'_2$ on peut utiliser la méthode citée dans S.P. Bruekelman et coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1984, 2801-2807, décrite dans le schéma ci-après

Schéma 4



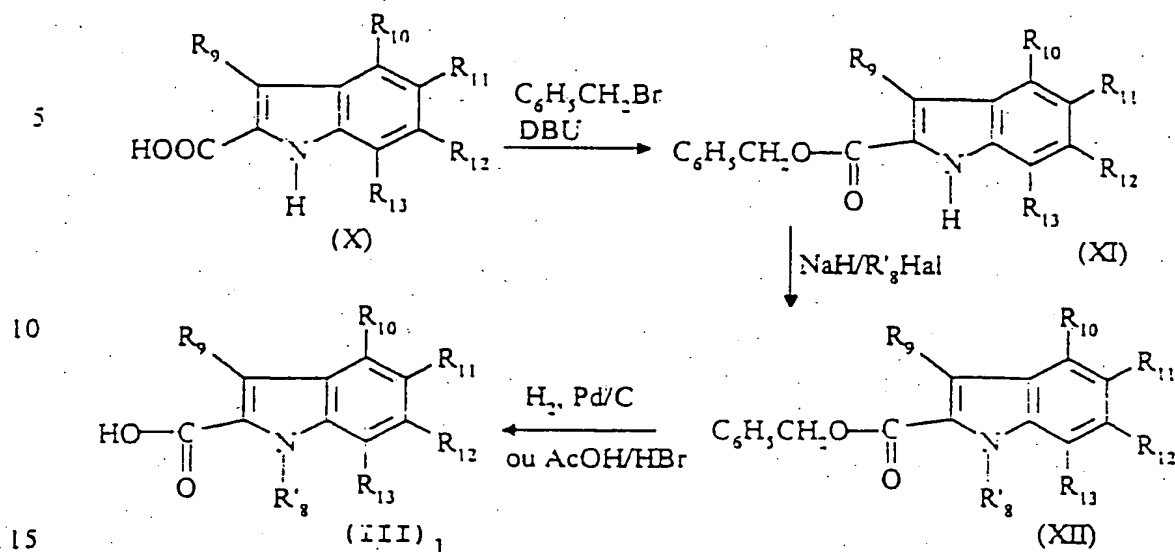
avec X y représentant un halogène, un méthanesulfonate, un benzènesulfonate, un *p*-toluènesulfonate ou un trifluorométhanesulfonate.

Les composés de formule :



dans laquelle R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} et R_{13} sont tels que définis ci-dessus pour (I), et R'_8 représente R_8 tel que défini pour (I) ou un précurseur de R_8 dans lequel la fonction acide carboxylique est estérifiée, sont connus ou préparés selon les méthodes décrites dans EP-518731 ou EP-611766 selon le schéma ci-après :

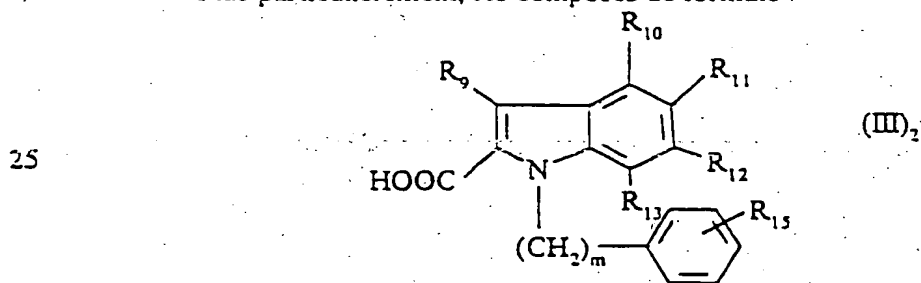
Schéma 5



avec Hal y représentant un halogène.

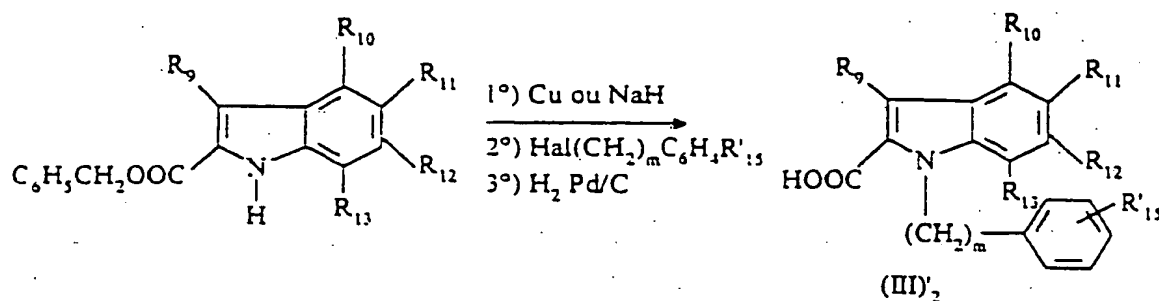
A la dernière étape pour débénzyler, on utilise soit l'hydrogénation catalytique lorsque aucun des substituants R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} n'est un halogène, soit une solution saturée d'acide bromhydrique dans l'acide acétique lorsque R'_8 est protégé par un alkyle autre que *tert*-butyle.

Plus particulièrement, les composés de formule :



dans laquelle m , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , et R_{15} sont tels que définis ci-dessus pour (I) sont obtenus à partir d'un ester, par exemple l'ester benzylique d'acide indole-2-carboxylique substitué selon le schéma suivant :

Schéma 6

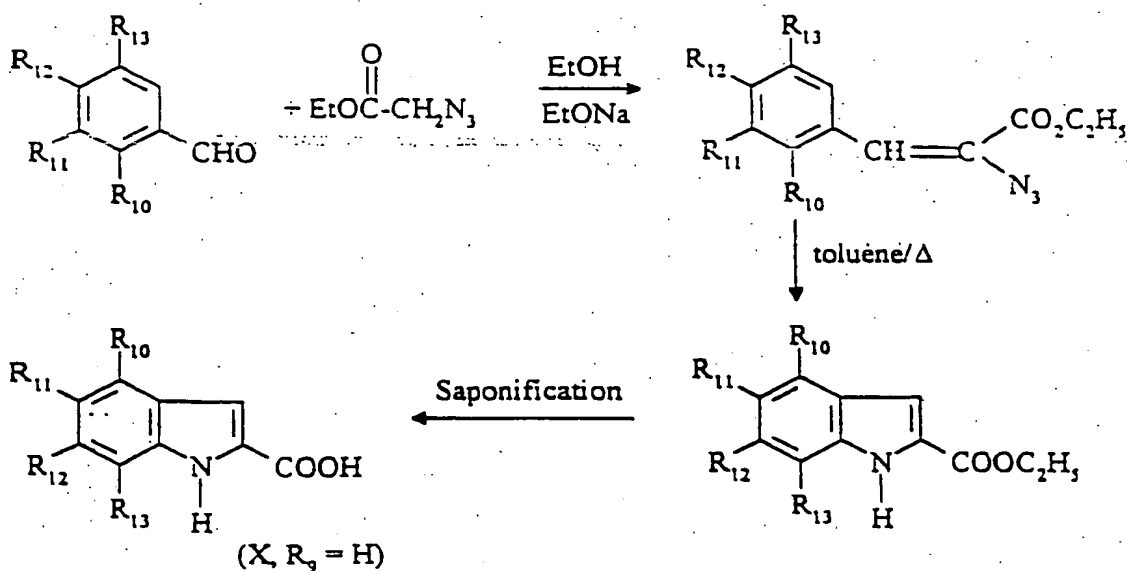


10 R'₁₅ représente R₁₅ ou un groupe dont la fonction acide carboxylique est estérifiée.

On fait agir l'hydruide de sodium pour obtenir un composé de formule (III)'₂ dans lequel m = 1, ou le cuivre pour obtenir un composé de formule (III)'₂ dans lequel m = 0 ; puis un ester d'acide halogénobenzoïque (ou un ester d'acide halogénométhylbenzoïque) et enfin on effectue une hydrogénation catalytique.

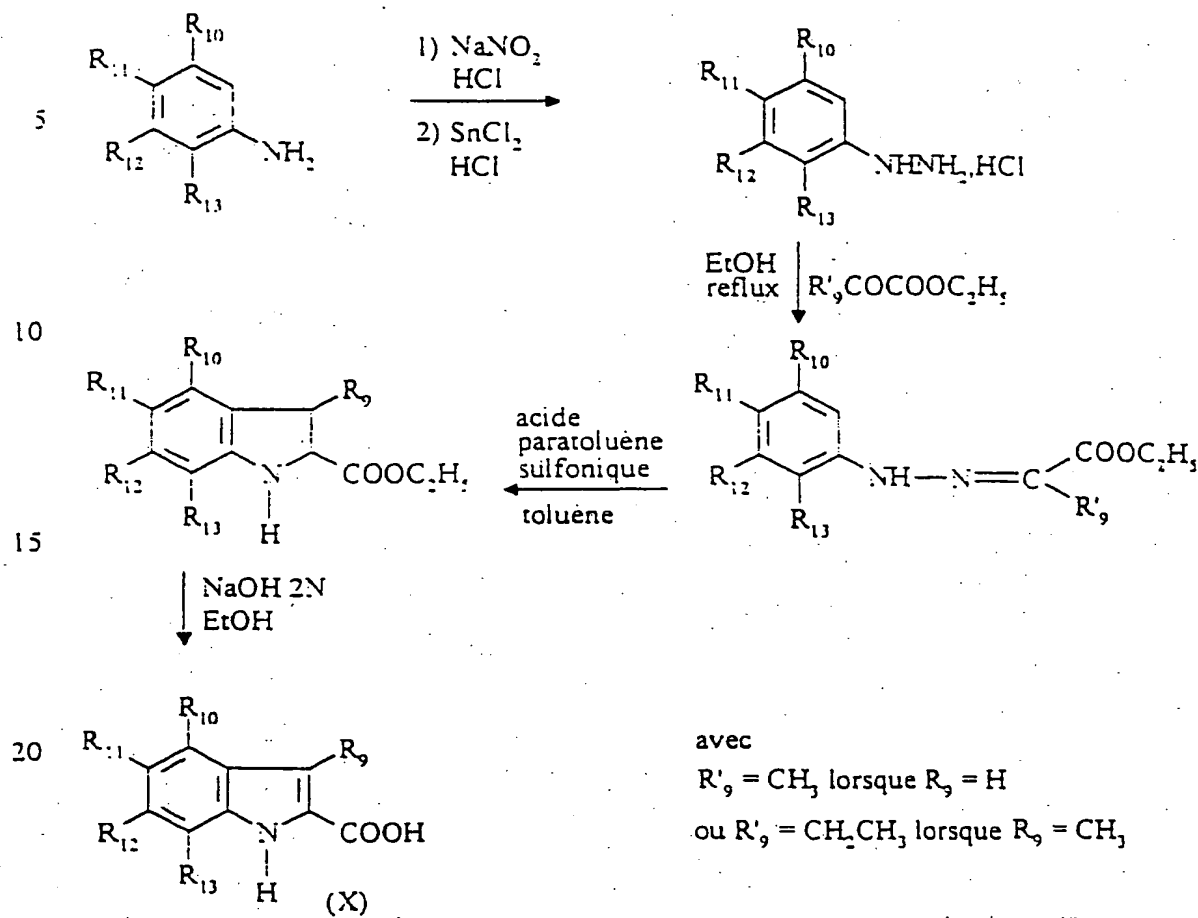
15 Les indoles de départ sont commerciaux ou préparés selon une adaptation des procédés décrits dans la littérature, par exemple selon L. Henn et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1984, 2189 selon le Schéma 7 ci-après

Schéma 7



35 ou encore, par exemple, selon la synthèse de Fischer (V. Prelog et al., Helv. Chim. Acta, 1948, 31, 1178) selon le Schéma 8 ci-après :

Schéma 8

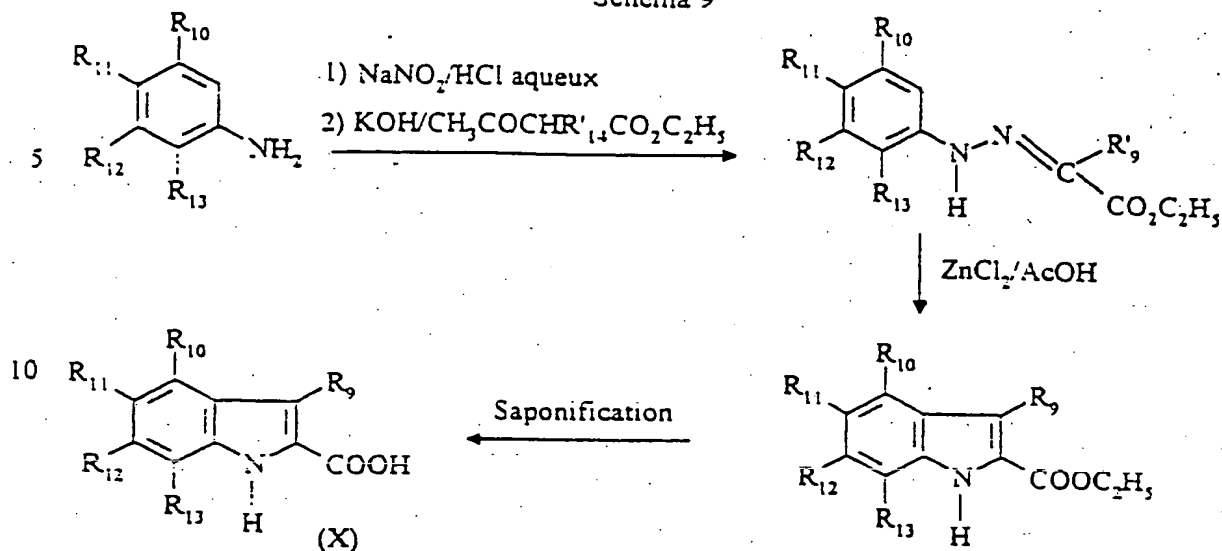


ou encore selon la synthèse de Japp-Klingemann (H. Ishii et al., J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, 1989, 2407) selon le Schéma 9 ci-après

30

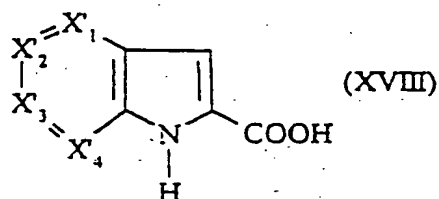
35

Schéma 9



15 Selon la présente invention, on a trouvé un nouveau procédé utile pour la préparation des acides indole-2-carboxyliques ou 1-*H*-pyrrolopyridine-2-carboxylique.

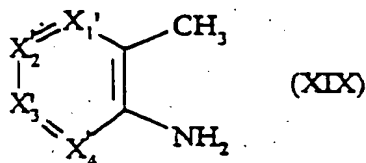
Ainsi la présente invention a également pour objet un procédé de synthèse des composés de formule :



25 dans laquelle X₁, X₂, X₃ et X₄ représentent un groupement CH éventuellement substitué par un groupement méthyle ou l'un des X₁, X₂, X₃, X₄ est N, et les autres représentent CR₁₄ avec R₁₄ représentant l'hydrogène ou un méthoxy, utiles comme intermédiaires pour la préparation de composés de formule (I).

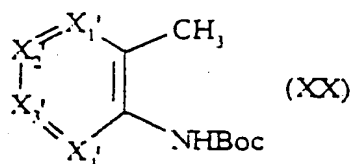
Ce procédé est caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à :

30 a) protéger la fonction amine d'un composé de formule :



en traitant par le di-*tert*-butyldicarbonate ((Boc)₂O) ;

b) traiter le composé ainsi obtenu de formule

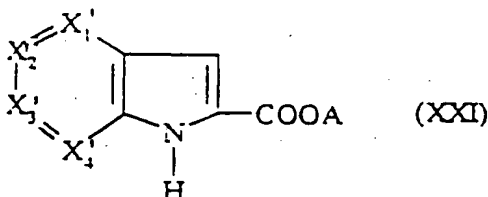


par un alkylolithium tel que n-BuLi ou sec-BuLi.

c) condenser le dérivé lithié ainsi formé avec un ester oxalique tel que l'oxalate d'éthyle ou l'oxalate de benzyle.

d) cycliser en milieu acide.

e) saponifier l'ester ainsi obtenu de formule :



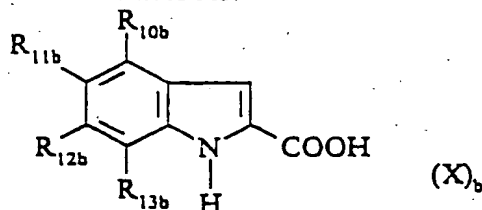
dans laquelle A représente un éthyle ou hydrogénéoliser l'ester ainsi obtenu de formule (XXI) dans laquelle A représente un benzyle.

A l'étape b), la lithiation est effectuée selon D. Hands et coll., Synthesis, 1996, 877-882 ou R.D. Clark et coll., Synthesis, 1991, 871-878.

La variante consistant à utiliser à l'étape c) l'oxalate de benzyle au lieu de l'oxalate d'éthyle, évite les étapes intermédiaires de saponification et d'estérification.

L'étape d) peut être effectuée en présence d'acide trifluoroacétique ou, en chauffant en présence d'HCl 6N.

Le procédé revendiqué peut être appliqué efficacement à la préparation des acides indoles-2-carboxyliques de formule Xb.

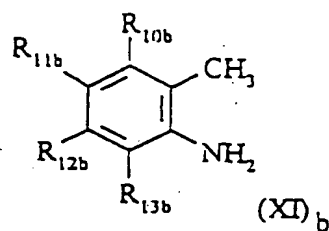


dans laquelle R_{10b}, R_{11b}, R_{12b}, R_{13b} représentent chacun indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou le méthyle, à partir d'une *ortho*-méthylaniline.

Dans ce cas particulier, le procédé revendiqué comprend les étapes consistant à

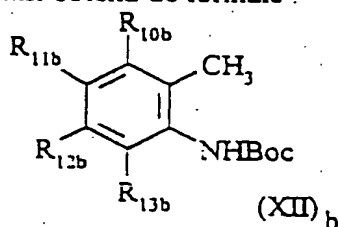
a) protéger la fonction amine d'une *ortho*-méthylaniline de formule :

24



en traitant par le *tert*-butyldicarbonate (Boc)₂O ;

b) traiter le composé ainsi obtenu de formule :

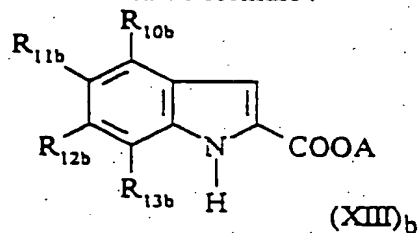


par un alkyllithium tel que *n*-BuLi ou *sec*-BuLi ;

c) condenser le dérivé lithié ainsi formé avec un ester oxalique tel que l'oxalate d'éthyle ou l'oxalate de benzyle ;

d) cycliser en milieu acide ;

e) saponifier l'ester ainsi obtenu de formule :



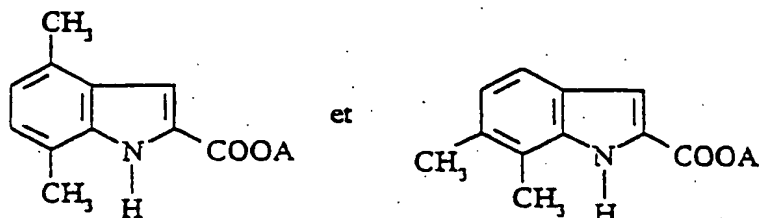
dans laquelle A représente un éthyle ou hydrogénoxyler l'ester ainsi obtenu de formule (XIII)_b dans laquelle A représente un benzyle.

Dans les cas particuliers où :

soit $R_{13b} = R_{12b} = \text{CH}_3$ et $R_{10b} = R_{11b} = \text{H}$,

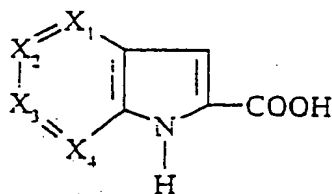
soit $R_{13b} = R_{10b} = \text{CH}_3$ et $R_{11b} = R_{12b} = \text{H}$,

on obtient à l'étape e) 2 esters de formule :

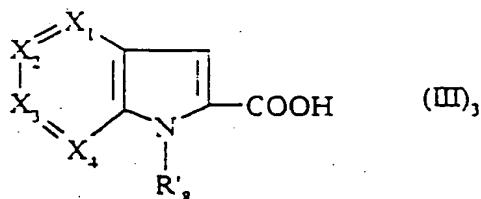


Ces composés peuvent être séparés par des méthodes connues de la chimie organique, par exemple par chromatographie.

Le procédé revendiqué est également particulièrement avantageux pour obtenir les composés de formule :



et les dérivés d'acides pyrrolopyridine-2-carboxylique de formule (III),



dans lesquelles X₁, X₂, X₃, X₄ ont les définitions données ci-dessus pour (I) et R'₈ représente R₈ tel que défini ci-dessus pour (I) ou un précurseur de R₈, à partir d'une ortho-méthylaminopyridine.

Par exemple, on peut préparer un dérivé d'acide 1-H-pyrrolo[3,2-b]pyridine -2-carboxylique selon le schéma réactionnel ci-après:

Schéma 10

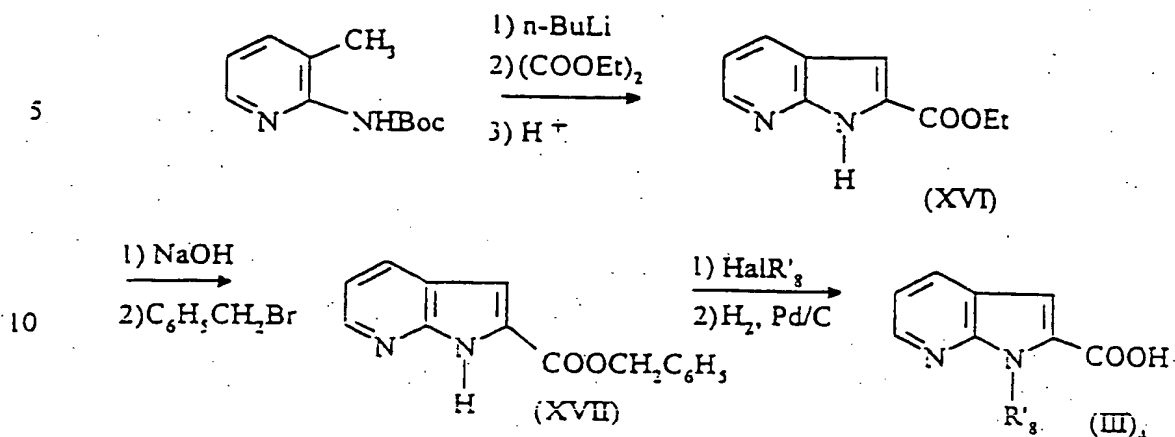
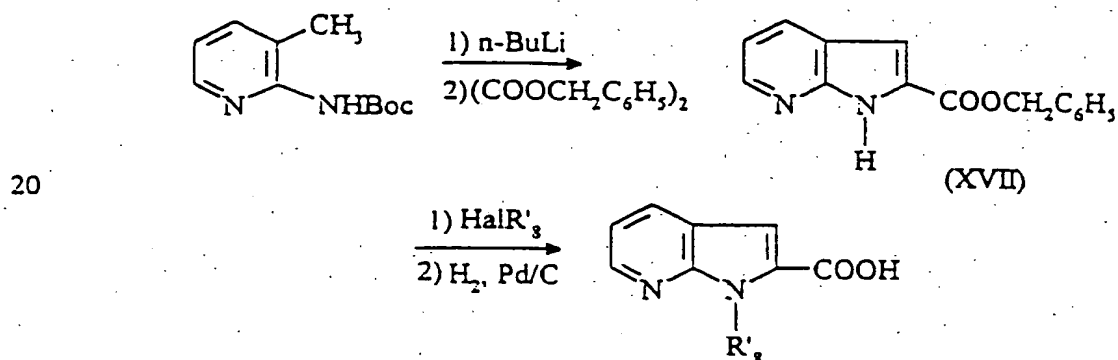


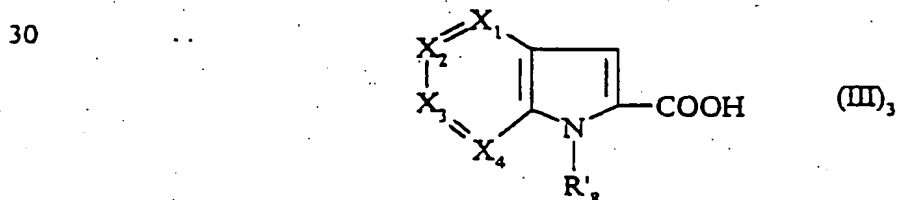
Schéma 11



25

Lorsque les pyridines de départ possèdent un ou plusieurs substituants méthoxy, les réactions décrites dans les schémas 10 et 11 permettent d'obtenir des composés de formule (III)₃ substitués sur le noyau pyridine par un ou plusieurs groupes méthoxy.

Les dérivés d'acides pyrrolopyridine carboxyliques de formule :



35

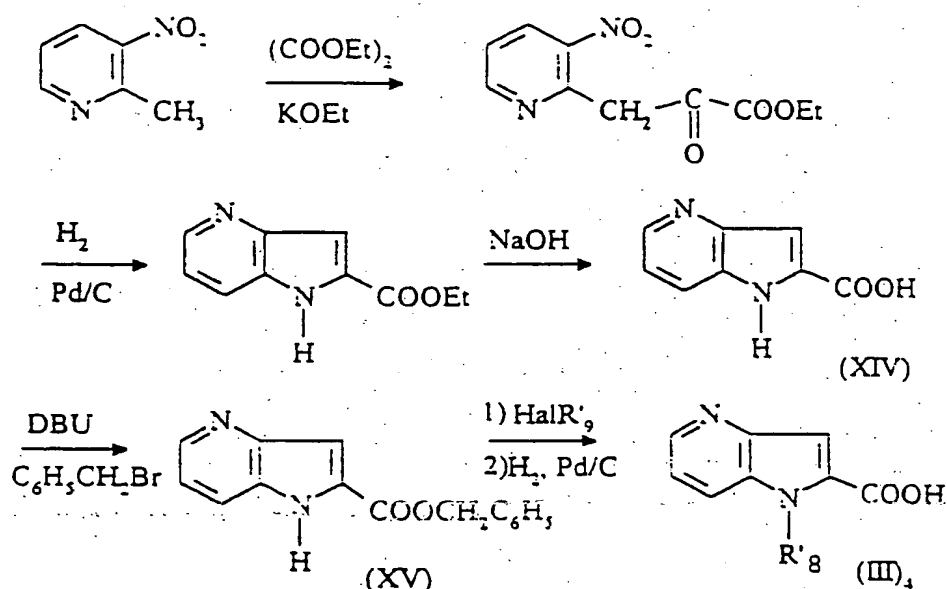
dans laquelle X₁, X₂, X₃, X₄ ont les définitions données ci-dessus pour (I) et R'₈ représente R₈ tel que défini ci-dessus pour (I) ou un précurseur de R₈ dans lequel la

fonction acide carboxylique est estérifiée peuvent également être préparés par des méthodes connues.

Les dérivés d'acides 1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-2-carboxyliques, et d'acides 1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-2-carboxyliques peuvent être préparés à partir des méthylpyridines nitrées en position *ortho* du méthyle correspondantes, selon une modification de la méthode de Reissert, comme décrit par exemple dans B. Frydman et coll., J. Org. Chem. 1968, 3762-3766 ou M.H. Fisher et coll., J. Het. Chem., 1969, 775-776.

Par exemple, on peut préparer un dérivé d'acide 1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine-2-carboxylique en procédant selon le Schéma réactionnel ci-après :

Schéma 12



Selon l'invention, les composés de formule (I) comprennent également ceux dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène, de carbone ou d'halogène, notamment de chlore ou de fluor ont été remplacés par leur isotope radioactif par exemple le tritium ou le carbone-14. De tels composés marqués sont utiles dans des travaux de recherche, de métabolisme ou de pharmacocinétique, dans des essais biochimiques en tant que ligands marqués de récepteurs.

Les composés de formule (I) ont fait l'objet d'études de liaison *in vitro* aux récepteurs CCK-A et CCK-B, en utilisant la méthode décrite dans Eur. J. Pharmacol., 1993, 232, 13-19.

Ils présentent une forte affinité pour les récepteurs CCK-A (Concentration inhibitrice CI_{50} de l'ordre de $10^{-9}M$) et une affinité nettement plus faible sur les récepteurs CCK-B, avec parfois un rapport au moins égal à 100 entre les 2 affinités. A titre d'exemple, le composé de l'exemple 5 se lie au récepteur CCK-A humain avec une forte affinité ($CI_{50} = 0,56$ nM), supérieure à celle de la CCK ($CI_{50} = 1,17$ nM) et l'affinité de ce composé pour le récepteur CCK-B humain est faible ($CI_{50} = 162$ nM).

L'activité agoniste des composés vis-à-vis des récepteurs CCK-A a été évaluée *in vitro* dans les cellules 3T3 exprimant le récepteur CCK-A humain, par la mesure de la mobilisation du calcium intracellulaire ($[Ca^{++}]_i$), selon une technique dérivée de celle de Lignon MF *et al.*, Eur. J. Pharmacol., 1993, 245, 241-245. La concentration en calcium $[Ca^{++}]_i$ est évaluée avec le Fura-2 comme sonde fluorescente, par la méthode de la double longueur d'onde d'excitation. Le rapport de la fluorescence émise à deux longueurs d'onde donne la concentration en $[Ca^{++}]_i$ après un étalonnage (Grynkiewicz G. *et al.*, J. Biol. Chem., 1985, 260, 3440-3450).

Comme la CCK, les composés selon l'invention augmentent la concentration en calcium intracellulaire ($[Ca^{++}]_i$) avec une CE_{50} (concentration efficace induisant 50 % de l'effet de la CCK) inférieure ou égale à 100 nM. Ils se comportent donc comme des agonistes des récepteurs CCK-A. A ce titre, ils sont plus performants que les composés décrits dans EP-611766 qui ne montrent aucune propriété agoniste vis-à-vis de $[Ca^{++}]_i$ à cette concentration de 100 nM. A titre d'exemple, le composé de l'exemple 5 stimule l'augmentation de la concentration en calcium intracellulaire au même niveau que la CCK elle-même, il se comporte donc comme un agoniste total. Son effet intervient à très faible dose ($CE_{50} = 1,27$ nM), comme pour la CCK elle-même ($CE_{50} = 1,28$ nM).

Une étude de l'effet agoniste des composés sur la vidange gastrique a été réalisée comme suit. Les souris femelles Swiss albino CD1 (20-25g) sont mises à jeun solide pendant 18 heures. Le jour de l'expérience, les produits (en suspension dans une solution de carboxyméthylcellulose à 1 % ou de méthylcellulose à 0,6 %) ou le véhicule correspondant sont administrés par voie intrapéritonéale, 30 minutes avant l'administration d'un repas de charbon (0,3 ml par souris d'une suspension dans l'eau de 10 % de poudre de charbon, 5 % de gomme arabique et 1 % de carboxyméthylcellulose ou 0,6 % de méthylcellulose). Les souris sont sacrifiées 5 minutes plus tard par dislocation cervicale, et la vidange gastrique est évaluée par la présence de charbon dans l'intestin au-delà du sphincter pylorique (Eur. J. Pharmacol., 1993, 232, 13-19).

Les composés de formule (I) bloquent la vidange gastrique comme la CCK elle-même, et se comportent donc comme des agonistes des récepteurs CCK-A. Certains

composés selon l'invention présentent des DE_{50} (dose efficace induisant 50 % de l'effet de la CCK) inférieures ou égales à 0,1 mg/kg par la voie intrapéritonéale.

Dans ces mêmes conditions, les composés décrits dans EP-611766 ne montrent pas de propriété agoniste significative vis-à-vis de la vidange gastrique à la dose de 0,1 mg/kg et ont des DE_{50} supérieures à 1 mg/kg par la voie intrapéritonéale. A titre d'exemple, le composé de l'exemple 5 est très actif *in vitro* ou il inhibe complètement la vidange gastrique avec une DE_{50} de 1,9 µg/kg par la voie intrapéritonéale.

Par conséquent, les composés de formule (I) sont particulièrement performants, en tant qu'agonistes des récepteurs CCK-A de la CCK, pour la préparation de médicaments destinés à combattre les maladies dont le traitement nécessite une stimulation des récepteurs CCK-A de la cholécystokinine.

Plus particulièrement, les composés de formule (I) sont utilisés pour la fabrication de médicaments destinés au traitement de certains troubles de la sphère gastrointestinale (prévention des calculs biliaires, syndrome du colon irritable...), du comportement alimentaire, de l'obésité, ou des pathologies associées telles que le diabète et l'hypertension. Les composés de formule (I) induisent un état de satiété, et peuvent ainsi être utilisés pour réduire la prise alimentaire, traiter la boulimie, l'obésité et provoquer une perte de poids.

Les composés (I) sont également utiles pour la fabrication de médicaments destinés au traitement des troubles du système nerveux central, notamment les troubles du comportement émotionnel, sexuel et mnésique, les psychoses et, en particulier, la schizophrénie, la maladie de Parkinson, la dyskinésie comme la dyskinésie tardive ou la dyskinésie faciale après traitement prolongé par des neuroleptiques. Ils peuvent également être mis en œuvre pour traiter des troubles de l'appétence, c'est à dire pour réguler les désirs de consommation, en particulier la consommation de sucres, de graisse, d'alcool ou de drogues et plus généralement d'ingrédients appétissants.

Aucun signe de toxicité n'est observé avec ces composés aux doses pharmacologiquement actives, et leur innocuité est donc compatible avec leur utilisation comme médicaments pour le traitement des troubles et des maladies énoncés ci-dessus.

La présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention ou d'un sel ou solvate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et en mélange le cas échéant avec des excipients convenables.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique, rectale ou intraoculaire, les principes actifs de formule (I) ci-dessus, ou leurs sels éventuels, peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies évoqués ci-dessus. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intranasale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, pommades, lotions ou collyres.

Afin d'obtenir l'effet prophylactique ou thérapeutique désiré, la dose de principe actif peut varier entre 0,01 et 50 mg par kg de poids corporel et par jour.

Chaque dose unitaire peut contenir de 0,5 à 1000 mg, de préférence de 1 à 500 mg, d'ingrédients actifs en combinaison avec un support pharmaceutique. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 5 fois par jour de façon à administrer un dosage journalier de 0,5 à 5000 mg, de préférence de 1 à 2500 mg.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique, tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, d'un dérivé cellulosique, ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une formulation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une composition sous forme de sirop ou d'élixir ou pour l'administration sous forme de gouttes peut contenir l'ingrédient actif conjointement à un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs, ou bien avec des matrices telles qu'un polymère ou une cyclodextrine (patch, formes à libération prolongée).

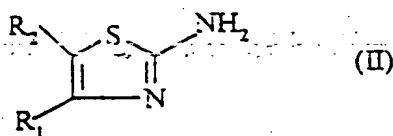
Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées dans le traitement ou la prévention de différentes affections où la CCK est d'un intérêt thérapeutique.

Les compositions de la présente invention peuvent contenir, à côté des produits de formule (I) ci-dessus ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles ou maladies indiquées ci-dessus.

De façon avantageuse, les compositions pharmaceutiques de la présente invention contiennent à titre de principe actif au moins un composé de formule (I) ci-dessus ou un de ses sels, solvates ou hydrates pharmaceutiquement acceptables.

Les exemples figurant ci-après sont présentés à titre illustratif et non limitatif de la présente invention.

A - PREPARATION DES 2-AMINOTHIAZOLES DE FORMULE :



dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus pour (I).

PREPARATION 1.1.

2-Amino-5-cyclohexyléthyl-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazole.

A) Chlorure de 4-cyclohexylbutyryle.

On chauffe à reflux pendant 4 heures, 50 g d'acide 4-cyclohexanebutyrique dans 160 ml de chlorure de thionyle. Après évaporation du chlorure de thionyle en excès, on distille le produit attendu. $E_b = 70-80^\circ\text{C}$ sous 400 Pa.

B) 4-Cyclohexyl-1-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)butan-1-one.

On mélange 9,4 g du composé obtenu à l'étape précédente et 6,66 g de AlCl_3 dans 150 ml de CCl_4 et l'on ajoute goutte à goutte à 4°C 7,6 g de 2,5-diméthoxy-4-méthylbenzène puis on maintient la température entre 5°C et 10°C pendant 3 heures. On hydrolyse le milieu réactionnel par une solution diluée et glacée d' HCl puis on

5 décante la phase organique et on sèche sur MgSO_4 . On évapore le solvant pour obtenir le produit attendu, $F = 53,5-54,5^\circ\text{C}$.

C) 2-Amino-5-cyclohexyléthyl-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazole.

On bromo la totalité du composé obtenu à l'étape précédente par 2,5 ml de brome dans CCl_4 à T.A. On lave à l'eau, sèche sur MgSO_4 , évapore le solvant puis on reprend

10 par 100 ml d'éthanol et 8 g de thiourée. Après 3 heures à reflux, on évapore puis on reprend le milieu réactionnel par une solution saturée de Na_2CO_3 . On extrait par AcOEt , sèche sur MgSO_4 , évapore le solvant puis on chromatographie sur colonne de Silice en éluant par DCM/AcOEt (70/30 ; v/v), pour obtenir 9,3 g du composé attendu : $F = 112^\circ\text{C}$.

15 PREPARATION 1.2.

2-Amino-4-(5-chloro-2,4-diméthoxyphényl)-5-cyclohexyléthylthiazole.

A) 4-Cyclohexyl-1-(5-chloro-2,4-diméthoxyphényl)butan-1-one.

20 On mélange 10 g de 2,4-diméthoxychlorobenzène et 10,93 g de chlorure d'acide 4-cyclohexanebutyrique obtenu à l'étape 1 de la PREPARATION 1.1 dans 100 ml de CCl_4 à 0°C et l'on ajoute 6,35 ml de TiCl_4 . Après 2 heures sous agitation à 0°C , on verse sur une solution d' HCl 1N glacée puis on sépare la phase organique par

25 décantation et on lave par NaOH 0,5N. Après séchage sur MgSO_4 , et évaporation du solvant, on obtient 20 g du produit attendu.

B) 2-Amino-4-(5-chloro-2,4-diméthoxyphényl)-5-cyclohexyléthylthiazole.

20 g dans 200 ml de CCl_4 du composé obtenu à l'étape précédente sont traités par 3,15 g de brome dans 20 ml de CCl_4 , on lave à l'eau et sépare la phase organique que l'on sèche sur MgSO_4 , puis évapore. On reprend par de l'éthanol puis on chauffe à

30 reflux pendant 3 heures en présence de 7 g de thiourée. Après évaporation du solvant, on reprend par AcOEt puis lave par une solution saturée de Na_2CO_3 et sèche sur MgSO_4 . Après évaporation du solvant et trituration dans un mélange heptane-éther (50/50 ; v/v), on obtient 12,55 g du composé attendu : $F = 113^\circ\text{C}$.

35 PREPARATION 1.3

2-Amino-5-cyclohexyléthyl-4-(2,4-diméthoxyphényl)thiazole.

A) 4-Cyclohexyl-1-(2,4-diméthoxyphényl)butan-1-one.

On mélange 3,53 g d'AlCl₃ et 5 g de chlorure d'acide 4-cyclohexanebutyrique dans 100 ml de CCl₄ et l'on ajoute goutte à goutte à 0°C 5 g de 1,3-diméthoxybenzène. Après 3 heures sous agitation à 0°C, on verse l'ensemble sur une solution d'HCl diluée glacée. On sépare la phase organique par décantation puis on lave par NaOH 0,5N. Après séchage sur MgSO₄ et évaporation du solvant, on chromatographie sur une colonne de silice H en éluant par du toluène pour obtenir 4,5 g du composé attendu sous forme d'huile.

B) 2-Amino-5-cyclohexyléthyl-4-(2,4-diméthoxyphényl)thiazole.

4,44 g du produit obtenu à l'étape précédente sont placés dans 50 ml de THF et l'on ajoute goutte à goutte une solution de 5,75 g de phényltriméthyl ammoniumtribromure (PTT) dans 50 ml de THF. Après 15 minutes sous agitation à 0°C, on verse sur un mélange d'eau et de DCM puis on extrait au DCM. Après séchage sur MgSO₄, la phase organique est évaporée. Le résidu est repris par 100 ml d'éthanol puis chauffé à reflux pendant 4 heures en présence de 6 g de thiourée. Après évaporation du solvant, on reprend par AcOEt et lave successivement par une solution de Na₂CO₃ puis à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et évaporée. Le résidu est trituré avec un mélange éther-heptane (50/50 ; v/v) pour obtenir 4,18 g du composé attendu : F = 122°C.

PREPARATION 1.4

2-Amino-4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-cyclohexyléthylthiazole.

A) 4-Cyclohexyl-1-(2,5-diméthoxy-4-chlorophényl)butan-1-one.

A une suspension de 2,8 g d'AlCl₃ dans 20 ml de CCl₄ à -4°C et sous azote, on ajoute 3,77 g de chlorure d'acide 4-cyclohexanebutyrique en solution dans 10 ml de CCl₄. On ajoute goutte à goutte 5,2 g de 2,5-diméthoxychlorobenzène dans 10 ml de CCl₄ puis on laisse 3 heures sous agitation à TA. On hydrolyse le milieu réactionnel par une solution diluée d'HCl puis on décante et extrait la phase organique au DCM. Après séchage sur MgSO₄, on évapore puis on purifie par chromatographie sur silice en éluant par le mélange heptane/DCM (60/40 ; v/v) puis DCM pur. On obtient 3,37 g du composé attendu, F = 80-81°C.

B) 2-Amino-4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-cyclohexyléthylthiazole.

La totalité du produit obtenu à l'étape précédente est solubilisée dans 50 ml de DCM. On ajoute à TA 1,66 g de brome en solution dans 10 ml de DCM puis la phase

organique est lavée à l'eau et séchée sur MgSO_4 . Après évaporation, le résidu est repris dans 30 ml d'éthanol et on ajoute 1,6 g de thiourée puis on chauffe une nuit à reflux. On évapore l'éthanol puis le résidu est repris par une solution aqueuse de Na_2CO_3 à 50 % et du DCM. Après 1 heure sous agitation, on décante, extrait au DCM puis on sèche les phases organiques réunies sur Na_2SO_4 et évapore le solvant. On additionne de l'heptane, le produit cristallise par trituration. On filtre et sèche pour obtenir 3,42 g du composé attendu, $F = 110-111^\circ\text{C}$.

PREPARATION 1.5

2-Amino-5-cyclohexyléthyl-4-(5-éthoxy-2-méthoxy-4-méthylphényl)thiazole.

A) 4-Cyclohexyl-1-(2,5-diéthoxy-4-méthylphényl)-butan-1-one.

A une suspension de 2,9 g d' AlCl_3 dans 40 ml de CCl_4 à $+4^\circ\text{C}$, on ajoute 4 g de chlorure de l'acide 4-cyclohexylbutyrique en solution dans 10 ml de CCl_4 . On ajoute goutte à goutte 4,2 g de 2,5-diéthoxytoluène dans 20 ml de CCl_4 . Après 4 heures à $+4^\circ\text{C}$, le milieu réactionnel est versé dans une solution glacée d' HCl dilué. On ajoute du DCM, décante puis sèche la phase organique sur MgSO_4 . Après évaporation du solvant le produit est purifié par chromatographie sur silice H en éluant au toluène. On obtient 5,33 g du composé attendu, $F = 49-50^\circ\text{C}$.

B) 4-Cyclohexyl-1-(5-éthoxy-2-hydroxy-4-méthylphényl)butan-1-one.

Une solution de 5,33 g du produit de l'étape précédente dans 80 ml de DCM anhydre refroidie à -5°C est traitée par 16 ml d'une solution 1M de trichlorure de bore. On agite 5 minutes à -5°C et le milieu réactionnel est versé sur une solution glacée d' HCl dilué. Après 30 minutes sous agitation, on décante. La phase organique est séchée sur MgSO_4 et évaporée. Le produit est purifié par chromatographie sur silice en éluant par DCM-heptane (50/50 ; v/v). On obtient 3,88 g du composé attendu sous forme d'un solide jaune pâle, $F = 48-49^\circ\text{C}$.

C) 4-Cyclohexyl-1-(5-éthoxy-2-méthoxy-4-méthylphényl)butan-1-one.

On mélange dans 50 ml de MeOH , 2 g du produit de l'étape précédente et 2 g d'une solution à 50 % dans l'eau d'hydroxyde de césium. Après évaporation le résidu est repris dans de l'isopropanol et évaporé à siccité. Le solide jaune obtenu est solubilisé dans 10 ml de DMF et 5 ml d'iodure de méthyle sont ajoutés. Après chauffage 2 heures à 80°C , le DMF est évaporé et le résidu est repris par de l'eau. Le composé est extrait au DCM. La phase organique est séchée sur MgSO_4 et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice en éluant au DCM; on obtient 2,12 g du composé attendu, $F = 37-38^\circ\text{C}$.

D) 2-Amino-5-cyclohexyléthyl-4-(5-éthoxy-2-méthoxy-4-méthylphényl)thiazole.

A une solution refroidie à +4°C de 2,12 g du produit de l'étape précédente dans 30 ml de THF on ajoute goutte à goutte une solution de 2,5 g de PTT dans 20 ml de THF. On agite un quart d'heure à +4°C puis le milieu réactionnel est versé sur de l'eau glacée. La phase aqueuse est extraite 3 fois par 100 ml de DCM. Les phases organiques sont réunies et séchées sur MgSO₄ puis évaporées. Le résidu est repris par 30 ml d'éthanol et on ajoute 1,1 g de thiourée. Après 3 heures de chauffage à reflux et refroidissement l'éthanol est évaporé et l'huile obtenu est repris par une solution à 5 % de Na₂CO₃. On extrait deux fois par du DCM. Les phases de DCM sont séchées sur MgSO₄ et évaporées. Le résidu cristallise par trituration dans l'heptane. Après filtration et séchage on obtient 2,19 g du composé attendu, F = 96-97°C.

PREPARATION 1.6

2-Amino-5-cyclohexylthiométhyl-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazole.

A) 3-cyclohexylthiopropionate d'éthyle.

25 g de cyclohexylmercaptan et 64,66 g d'hydroxyde de césium à 50 % dans l'eau sont solubilisés dans 200 ml de méthanol. Après évaporation à sec, on effectue 2 distillations azeotropiques avec iPrOH puis on reprend le produit sec dans 100 ml de DMF, on ajoute 40 g de 3-bromopropionate d'éthyle et on chauffe 2 heures à 80°C. Après refroidissement, le solide formé est filtré puis lavé avec le minimum de DMF. On évapore le DMF, reprend le résidu à l'éther, lave à l'eau, avec une solution de Na₂CO₃ à 5 %, puis à l'eau. On sèche sur Na₂SO₄ puis évapore. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange DCM-heptane (50/50 ; v/v) pour obtenir 38,86 g du composé attendu sous forme liquide.

B) Acide 3-cyclohexylthiopropionique.

La totalité du produit de l'étape précédente est placée dans 200 ml de méthanol et l'on ajoute une solution de 17 g de NaOH dans 50 ml d'eau. Après une nuit à TA on évapore le méthanol, reprend par de l'eau, puis extrait la phase aqueuse à l'éther. Les phases étherées sont éliminées, la phase aqueuse est acidifiée à pH2 par addition d'HCl concentré puis on extrait 3 fois au DCM, sèche sur MgSO₄ et évapore pour obtenir 31,1 g du produit attendu sous forme huileuse.

C) Chlorure de l'acide 3-cyclohexylthiopropionique.

4 g du composé de l'étape précédente sont mis en solution dans 40 ml de DCM et traités par 3,5 g de chlorure d'oxalyle ; on ajoute 3 gouttes de DMF puis on laisse sous

agitation 30 minutes et on évapore à sec. Le produit est utilisé tel quel à l'étape suivante.

D) 2-Amino-5-cyclohexylthiométhyl-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazole.

On procède ensuite selon les modes opératoires décrits précédemment : on traite par le 2,5-diméthoxytoluène en présence de TiCl_4 , puis on effectue la bromation de la cétone par action du PTT et l'on fait agir la thiourée pour obtenir 4,13 g du produit attendu : F = 143-144°C.

PREPARATION 1.7

2-Amino-5-cyclohexylméthylthio-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazole.

A) 1-(2,5-Diméthoxy-4-méthylphényl)éthan-1-one.

Une suspension de 17,52 g de chlorure d'aluminium dans un mélange de 100 ml de CCl_4 et 100 ml de DCM est refroidie à +4°C sous azote, on ajoute goutte à goutte 10,4 g de chlorure d'acétyle puis une solution de 20 g de 2,5-diméthoxytoluène dans 20 ml de DCM. Après 4 heures d'agitation à +4°C, le milieu réactionnel est versé sur de la glace additionnée de quelques ml d'HCl concentré et on laisse sous agitation 30 minutes. On décante, extrait au DCM, les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse à 5 % de NaCO_3 , on sèche sur MgSO_4 et évapore. Le produit cristallise, on triture dans 150 ml d'heptane, filtre puis lave à l'heptane pour obtenir 21,03 g du composé attendu, F = 75-77°C.

B) 2-Amino-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazole.

Une solution de 21,03 g du composé de l'étape précédente dans 300 ml de DCM est traitée goutte à goutte par une solution de 17,35 g de brome dans 70 ml de DCM. Après décantation, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO_4 puis évaporée. On reprend par 200 ml d'éthanol absolu puis ajoute 15,2 g de thiourée et chauffe une nuit à reflux. On refroidit au bain de glace, filtre les cristaux formés, puis on reprend les cristaux par une solution aqueuse de Na_2CO_3 à 5 % puis on extrait à AcOEt . On décante, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 puis on évapore. On triture le résidu dans l'heptane puis on filtre pour obtenir 17,74 g du composé attendu sous forme cristalline, F = 191-192°C.

C) 4-(2,5-Diméthoxy-4-méthylphényl)-2-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)thiazole.

Dans 300 ml de benzène, on solubilise 17,74 g du composé de l'étape précédente, 20,3 g de 2,5-hexanedione et 8,51 g d'acide acétique. Après 24 heures de distillation azeotropique, le milieu réactionnel est versé sur de l'eau puis on neutralise par une solution aqueuse de Na_2CO_3 à 5 %. On décante puis on extrait par AcOEt . Les phases

organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 puis évaporées. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant au DCM pour donner 19,46 g du composé attendu qui cristallise dans l'heptane. F = 92-93°C.

5 D) 5-(Cyclohexylméthylthio)-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)-2-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)thiazole.

Une solution de 3,28 g du composé de l'étape précédente dans 80 ml de THF anhydre est refroidie à -30°C puis traitée par 8 ml de n-butyllithium 1.6 M dans l'hexane. Après 30 minutes à -30°C, on ajoute 650 mg de soufre en fleur. On laisse
10 revenir à TA puis on ajoute 3,4 g de tosylate de cyclohexylméthanol en solution dans 10 ml de THF anhydre, on laisse sous agitation 2 heures à TA. Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau puis on extrait à l'éther, sèche sur Na_2SO_4 et évapore. Le résidu est chromatographié sur silice H en éluant au toluène. On obtient 1,1 g du composé attendu, F = 117-118°C.

15 E) 2-Amino-5-cyclohexylméthylthio-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazole.

On chauffe pendant 36 heures à reflux un mélange contenant 1,1 g du composé de l'étape précédente, 30 ml d'éthanol, 4,5 ml d'eau et 3,7 g de chlorhydrate d'hydroxylamine. Après évaporation, on reprend le milieu par une solution aqueuse de Na_2CO_3 à 5 % puis on extrait au DCM, sèche sur MgSO_4 , et évapore puis le résidu est chromatographié sur silice en éluant par DCM/AcOEt (70/30 ; v/v). On obtient
20 0,78 g du composé attendu, F = 111-112°C.

PREPARATION 1.8

2-Amino-5-cycloheptyléthyl-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazole.

25 A) Ester éthylique de l'acide 4-cycloheptylidènebut-2-énoïque.

On solubilise 6,7 ml d'ester éthylique d'acide 4-(diéthoxyphosphoryl)but-2-énoïque dans 7 ml de diméthoxyéthane puis on verse sur 1,3 g d'hydruide de sodium à 60 % dans 40 ml de diméthoxyéthane. Après 45 minutes sous agitation, on refroidit à 10°C puis on ajoute goutte à goutte 3,2 ml de cycloheptanone et on laisse revenir à TA. Après 4
30 heures sous agitation, on verse sur de l'eau froide puis extrait à l'éther, sèche et évapore. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant au DCM. On obtient 1,9 g du composé attendu.

B) Ester éthylique de l'acide 4-cycloheptylbutanoïque.

La totalité du composé de l'étape précédente est hydrogéné à température ambiante et à pression atmosphérique dans 20 ml d'EtOH, en présence de 190 mg de Pd/C à 10 %. On obtient 1,9 g du composé attendu.

C) Acide 4-cycloheptylbutanoïque.

Dans 20 ml de MeOH et 5 ml d'eau, on place 1,9 g du composé de l'étape précédente et 755 mg de soude et on laisse sous agitation à TA pendant 24 heures. On sèche sous vide pour obtenir 1,5 g du composé attendu.

D) 4-Cycloheptyl-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)butan-1-one.

On refroidit à 0°C 1,5 g du composé de l'étape précédente et une goutte de DMF dans 20 ml de DCM, on ajoute 0,71 ml de chlorure d'oxalyle puis on laisse revenir à TA. Après 3 heures sous agitation, on ajoute 1,2 g de 2,5-diméthoxytoluène refroidi à 4°C puis on ajoute par portions 1,2 g de AlCl₃. On laisse sous agitation 1 heure et demie à -4°C puis 2 heures à TA. Le milieu réactionnel est versé sur une solution d'HCl dilué puis on décante et extrait à l'éther. Les phases organiques sont réunies, lavées par NaOH 1N puis concentrées. On purifie par chromatographie sur silice en éluant par AcOEt/pentane (30/70 ; v/v) et on obtient 2,19 g du composé attendu.

E) 2-Amino-5-cycloheptyléthyl-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazole.

On solubilise 2,1 g du composé de l'étape précédente dans 25 ml de THF et on ajoute 2,47 g de PTT en 5 minutes. Après 5 heures sous agitation, on filtre le précipité, on lave au THF puis on concentre la phase organique, reprend par 30 ml d'EtOH puis ajoute 0,5 g de thiourée et chauffe 48 heures à reflux. On concentre le milieu réactionnel, reprend par une solution à 10 % de Na₂CO₃, extrait à l'éther, puis on lave la phase organique, sèche et concentre. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par AcOEt/pentane (70/30 ; v/v).

PREPARATION 1.9

2-Amino-5-((4,4-diméthylcyclohexyl)éthyl)-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazole.

A) 4,4-Diméthylcyclohexanone.

Dans 65 ml d'AcOEt, on additionne 6,7 g de 4,4-diméthylcyclohex-2-èn-1-one et 2 g de Pd/C à 10 % et on hydrogène à TA sous pression atmosphérique jusqu'à absorption du volume théorique d'hydrogène. On filtre le catalyseur puis concentre pour obtenir 6,3 g du produit attendu.

B) 2-Amino-5-[(4,4-diméthylcyclohexyl)éthyl]-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazole.

On procède ensuite selon le mode opératoire décrit à la PRÉPARATION précédente en effectuant successivement les étapes A), B), C), D) et E) pour obtenir le produit attendu : F = 136-138°C.

PREPARATION 1.10

2-Amino-5-cyclopentyléthyl-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazole.

On procède selon le mode opératoire décrit dans les deux PREPARATIONS précédentes pour obtenir le composé attendu : F = 80°C.

PREPARATION 1.11

2-Amino-5-cyclohexyléthyl-4-(2,5-diméthoxy-4-éthylphényl)thiazole.

A) 1-(2,5-Diméthoxyphényl)éthan-1-one.

On place 19,3 g d'AlCl₃ dans 200 ml de CCl₄ à + 5°C sous azote et l'on ajoute 11,36 g de chlorure d'acétyle puis 20 g de 1,4-diméthoxybenzène par petites fractions. Après 3 heures sous agitation à + 5°C, on verse sur une solution d'HCl diluée, glacée. On sépare la phase organique que l'on sèche sur MgSO₄, évapore puis on chromatographie sur silice en éluant par un mélange DCM-heptane (50/50 ; v/v) pour obtenir 24,71 g du produit attendu.

B) 1,4-Diméthoxy-2-éthylbenzène.

On prépare un mélange de 300 g de zinc en poudre et 40 g de chlorure mercurique que l'on ajoute à une solution de 24 g du composé de l'étape précédente dans 400 ml de benzène et 100 ml d'HCl concentré à 80°C. Après 2 heures sous agitation à 80°C, on filtre puis on sépare la phase organique que l'on sèche sur MgSO₄ et évapore, puis on chromatographie sur silice en éluant par le mélange DCM-heptane (50/50 ; v/v) pour obtenir 8,6 g du produit attendu.

C) 2-Amino-5-cyclohexyléthyl-4-(2,5-diméthoxy-4-éthylphényl)thiazole.

On procède ensuite selon le mode opératoire décrit à la PREPARATION 1.3 pour obtenir le produit attendu : F = 88°C.

PREPARATION 1.12

2-Amino-5-cyclopentylméthylthio-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazole.

A) 5-(Cyclopentylméthylthio)-2-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazole.

On prépare une solution de 3,28 g du 4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)-2-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)thiazole tel qu'obtenu à l'étape C de la PREPARATION 1.7 dans 80 ml de THF, et on refroidit cette solution à -30°C ; on ajoute goutte à goutte 8 ml de

n-butyllithium 1,6 M dans l'hexane, dans 10 ml de THF et on laisse sous agitation 30 minutes en laissant la température revenir à 0°C. On refroidit à -30°C et ajoute 0,65 g de soufre en fleur. On laisse la température revenir à 0°C et ajoute 3,5 g de *p*-toluènesulfonate de cyclopentylméthyle dans 3 ml de THF. Après 2 heures sous agitation à TA, on verse sur de l'eau glacée, extrait à l'éther puis l'on sèche sur Na₂SO₄ et évapore. Le résidu est chromatographié sur silice H en éluant au toluène pour obtenir 0,47 g du produit attendu : F = 107,5-108,5-°C.

B) 2-Amino-5-cyclopentylméthylthio-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazole.

On mélange 0,47 g du composé de l'étape précédente et 2 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 20 ml d'éthanol et 3 ml d'eau et on porte à reflux pendant 48 heures. Après évaporation du solvant, on reprend par une solution à 5 % de Na₂CO₃ puis on extrait au DCM, sèche sur MgSO₄ et évapore. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par DCM-AcOEt (80/20 ; v/v). On obtient 0,32 g du composé attendu : F = 88-89°C.

PREPARATION 1.13

2-Amino-5-cyclohexyléthyl-4-(2,6-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazole.

A) 5-Cyclohexyléthyl-2-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)-4-(2,6-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazole.

A 4,27 g de 2-(2,5-diméthylpyrrol-1-yl)-4-(2,6-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazole, on ajoute à -30°C 10 ml de n-butyllithium 1,6M dans l'hexane et on laisse 30 minutes sous agitation à -30°C. On ajoute 4,2 g de triflate de cyclohexyléthanol à -45°C puis on revient à 0°C, ajoute de l'eau, extrait par Et₂O, sèche et évapore. La gomme formée est chromatographiée sur silice en éluant par cyclohexane/AcOEt (1/1 ; v/v). On obtient 0,52 g du composé attendu sous forme d'une gomme incolore.

B) 2-Amino-5-cyclohexyléthyl-4-(2,6-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazole.

On chauffe à reflux pendant une nuit 0,4 g du composé de l'étape précédente dans 5 ml d'EtOH et 2 ml d'eau en présence de 0,93 g de chlorhydrate d'hydroxylamine. On verse sur une solution aqueuse saturée de Na₂CO₃, extrait par AcOEt, sèche puis évapore. La gomme formée est chromatographiée sur silice en éluant par DCM/MeOH (100/3 ; v/v). On obtient 0,25 g du composé attendu sous forme d'une huile brun clair.

PREPARATION 1.14

2-Amino-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)-5-(5,5-diméthylhexyl)thiazole.

A) (2,5-Diméthoxy-4-méthylphényl)-7,7-diméthyl-octan-1-one.

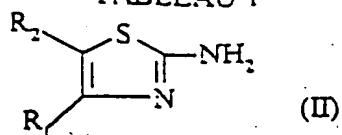
On solubilise 1 g d'acide 7,7-diméthyl-octanoïque dans 20 ml de DCM refroidi à 0°C, on ajoute 0,57 ml de chlorure d'oxalyle puis on laisse sous agitation 1 heure à 0°C et 2 heures à TA. On ajoute 0,93 ml de 2,5-diméthoxytoluène et une goutte de DMF, on refroidit à 0°C puis on ajoute 940 mg d'AlCl₃ et on laisse sous agitation 1 heure à 0°C et une nuit à TA. On verse sur une solution d'HCl à 10 %, extrait à l'éther, puis on lave les phases organiques réunies par de la soude 2N, sèche et concentre. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par DCM/pentane (85/15 ; v/v) pour obtenir 1,05 g du composé attendu.

B) 2-Amino-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)-5-(5,5-diméthylhexyl)thiazole.

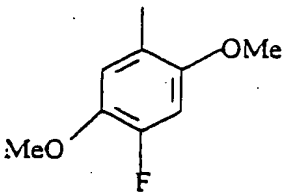

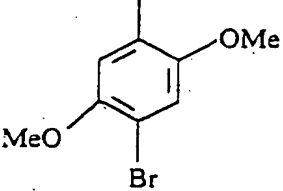

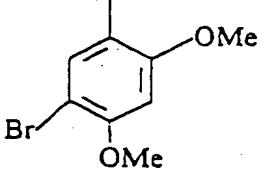

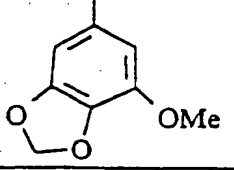

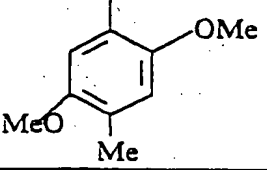
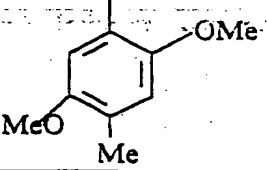
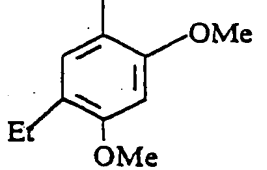

Dans 15 ml de THF, on solubilise 1,05 g du composé de l'étape précédente puis on ajoute 1,29 g de PTT et laisse sous agitation 4 heures à TA. Le précipité formé est éliminé et le filtrat est concentré. Le résidu est repris par 15 ml d'éthanol puis on ajoute 260 mg de thiourée et chauffe une nuit à reflux. Le lendemain on extrait à l'éther, lave à l'eau, par une solution de NaOH 1N, sèche sur Na₂SO₄ et concentre. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par AcOEt/pentane (75/25 ; v/v). On obtient 1,12 g du composé attendu.

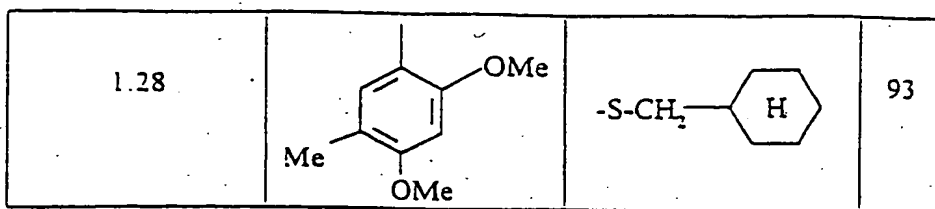
En opérant selon les modes opératoires décrits dans les PREPARATIONS 1.1 et 1.2 on prépare les composés décrits dans le tableau 1 ci-après.

TABLEAU I



| PREPARATIONS | R ₁ | R ₂ | F [°] C |
|--------------|----------------|----------------|------------------|
| 1.15 | | $-(CH_2)_2-$ | 120 |
| 1.16 | | $-CH_2-$ | 136 |
| 1.17 | | n-hexyle | 115 |
| 1.18 | | $-S-CH_2-$ | 133 |
| 1.19 | | $-(CH_2)_2-$ | 151 |
| 1.20 | | $-(CH_2)_2-$ | 127 |

| | | | |
|------|---|--|-----|
| 1.21 |  | $-(CH_2)_2-$  | 133 |
| 1.22 |  | $-(CH_2)_2-$  | 121 |
| 1.23 |  | $-(CH_2)_2-$  | 136 |
| 1.24 |  | $-(CH_2)_2-$  | 70 |
| 1.25 |  | $(CH_2)_4-CH(CH_3)_2$ | 140 |
| 1.26 |  | n-heptyle | 112 |
| 1.27 |  | $-(CH_2)_2-$  | 89 |



PREPARATION 1.29

2-Amino-5-cyclohexyléthyl-4-(2,6-diméthoxy-4-isopropylphényl)thiazole.

A) 1-Isopropenyl-2,4-diméthoxybenzène.

On dissout 10,57 g de 1-(2,4-diméthoxyphényl)-éthanone dans 100 ml d'éther et 50 ml de THF sous azote. A -50°C on additionne 55 ml de méthyllithium 1,6 M dans l'éther et on laisse sous agitation 2 heures entre -60°C et -40°C puis 30 minutes entre -40°C et 0°C et 3 heures à TA. On refroidit à 0°C et on ajoute 70 ml d'HCl 2 N. Après décantation, on extrait à l'éther puis on sèche la phase organique sur Na_2SO_4 . On concentre puis on reprend par 150 ml de THF et on ajoute 75 ml d'HCl 2 N. Après 4 heures sous agitation à TA, on ajoute 100 ml d'eau puis on extrait à l'éther. La phase organique est lavée par Na_2CO_3 , à l'eau puis séchée sur Na_2SO_4 et concentrée. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange DCM/pentane (70/30 puis 60/40). On obtient 5 g du composé attendu sous forme d'huile.

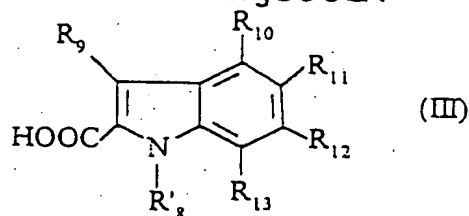
B) 1-Isopropyl-2,4-diméthoxybenzène.

On dissout 4,96 g du composé de l'étape précédente dans 100 ml de méthanol et on ajoute 0,2 g de Pd/C à 10 % puis on hydrogène à température et pression ambiantes. On filtre le catalyseur puis on concentre sous vide pour obtenir 4,2 g du composé attendu sous forme d'huile.

C) 2-Amino-5-cyclohexyléthyl-4-(2,6-diméthoxy-4-isopropylphényl)thiazole.

On procède ensuite selon les modes opératoires décrits précédemment. On traite le 1-isopropyl-2,4-diméthoxybenzène par le chlorure de 4-cyclohexylbutyryle en présence de AlCl_3 , puis on effectue la bromation de la cétone par action du PTT et l'on fait agir la thiourée pour obtenir le produit attendu. $F = 143^{\circ}\text{C}$.

B - PREPARATION DES DERIVES D'ACIDE INDOLE-2-CARBOXYLIQUE DE FORMULE R'_3COOH :



dans laquelle R'_8 est le précurseur de R_8 et R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} et R_{13} sont tels que définis ci-dessus pour (I).

PREPARATION 2.1

Acide 1-(méthoxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique.

A) Ester benzylique de l'acide indole-2-carboxylique.

On place dans un tricol, à TA, 10,32 g d'acide indole-2-carboxylique dans 70 ml de THF et on ajoute 10,38 g de carbonyldiimidazole puis, à la fin du dégagement gazeux, on ajoute 7,62 g d'alcool benzylique. Après 5 heures de chauffage à reflux, on verse sur de l'eau, extrait au DCM, sèche et évapore. Les cristaux formés sont lavés par iPrOH pour obtenir 13,62 g du composé attendu : F = 136°C.

B) Ester benzylique de l'acide 1-(méthoxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique.

On place dans un tricol 2,85 g d'hydruure de sodium à 50 % dans l'huile et 10 ml de DMF et on fait barboter de l'azote. On ajoute 13,58 g du composé de l'étape précédente dissous dans 50 ml de DMF puis on additionne lentement 9,09 g de bromoacétate de méthyle. Après une nuit sous agitation à TA, on verse sur de la glace, extrait par ACOEt, sèche sur Na_2SO_4 et évapore ; le résidu est chromatographié sur silice en éluant par le mélange toluène-AcOEt (95/5 ; v/v). On obtient 6,84 g du composé attendu qui cristallise dans le mélange EtOH/pentane : F = 94°C.

C) Acide 1-(méthoxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique.

On mélange 6,84 g du produit de l'étape précédente avec 80 ml de DMF, 80 ml d'EtOH et 100 mg de Pd/C à 5 % et on hydrogène sous forte agitation pendant 8 heures. On filtre le catalyseur, évapore à sec puis on cristallise le produit dans un mélange EtOH/éther de pétrole. On obtient ainsi 4,30 g du composé attendu, F = 190°C.

PREPARATION 2.2

Acide 1-(*tert*-butoxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique.

A) Ester benzylique de l'acide 1-(*tert*-butoxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique.

On solubilise 50,25 g d'ester benzylique de l'acide indole-2-carboxylique (PREPARATION 2.1, étape A) dans 140 ml de DMF anhydre, puis on ajoute sous courant d'azote sec, en 30 minutes, une solution de 6,6 g de NaH à 80 % dans l'huile dans 100 ml de DMF. Le milieu réactionnel est agité 90 minutes à TA puis il est refroidi dans un bain de glace et on ajoute goutte à goutte 42,91 ml de bromoacétate de *tert*-butyle. Après une nuit sous agitation à TA, on évapore le DMF et on reprend le résidu au DCM puis à l'eau. Après agitation, on décante puis la phase aqueuse est extraite 2 fois au DCM ; les phases organiques réunies sont lavées par une solution saturée de NaCl, puis séchées sur MgSO₄. Après filtration et évaporation, le résidu est repris par un mélange de 100 ml d'éther éthylique et 100 ml d'heptane. Après 2 heures d'agitation, les cristaux formés sont filtrés puis lavés par 50 ml d'un mélange heptane/éther éthylique (70/30 ; v/v) et séchés à l'étuve. On obtient 58 g du produit attendu, F = 95-96°C.

B) Acide 1-(*tert*-butoxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique.

58 g de l'ester benzylique de l'étape précédente sont solubilisés dans 150 ml d'éthanol et 150 ml de DMF ; on ajoute 3 g de Pd/C à 5 %, sous un courant d'azote et on hydrogène le milieu réactionnel à pression atmosphérique. On filtre sur Célite® puis on évapore les solvants et reprend le résidu par de l'eau. Après trituration, on lave le solide formé à l'eau puis on le dissout dans 1 litre d'AcOEt. Cette phase organique est lavée 2 fois à l'eau puis séchée sur Na₂SO₄. On filtre et évapore ; le solide formé est trituré en présence de 100 ml d'un mélange heptane/éther éthylique (50/50 ; v/v). On filtre à nouveau et sèche à l'étuve pour obtenir 39,6 g du composé attendu sous forme d'un solide blanc, F = 156-157°C.

PREPARATION 2.3

Acide 5-méthyl-1-(*tert*-butyloxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique.

A) Ester benzylique de l'acide 5-méthylindole-2-carboxylique.

On dissout 2,43 g d'acide 5-méthylindole-2-carboxylique dans 15 ml de DMF ; on ajoute 2,11 g de DBU puis on laisse 1 heure sous agitation à TA. On ajoute goutte à goutte 2,61 g de bromure de benzyle puis on laisse 6 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu par AcOEt, lave à l'eau, par une solution saturée de Na₂CO₃, au tampon sulfate puis à l'eau saturée en NaCl. On sèche sur Na₂SO₄ puis

on concentre. Le résidu cristallise au pentane, on obtient 3,3 g du composé attendu, F = 150-152°C

B) Ester benzylique de l'acide 5-méthyl-1-(*tert*-butyloxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique.

5 On dissout 3,26 g du composé de l'étape précédente dans 30 ml de DMF et l'on ajoute par portions, sous azote, 0,65 g de NaH à 50 % dans l'huile. Après 2 heures et demie sous agitation à TA, on ajoute goutte à goutte, à 80°C, 2,64 g de bromoacétate de *tert* butyle et laisse sous agitation 4 heures à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu par 150 ml de tampon sulfate puis on extrait par AcOEt, sèche sur Na₂SO₄ et concentre. On obtient 3,53 g du composé attendu qui cristallise dans le pentane, F = 80-82°C.

C) Acide 5-méthyl-1-(*tert*-butyloxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique.

15 3,47 g du composé de l'étape précédente sont dissous dans 30 ml d'éthanol absolu et 15 ml de DMF et on ajoute sous azote 0,3 g de Pd/C à 10 % puis on hydrogène à TA sous pression atmosphérique. On filtre le catalyseur puis on concentre sous vide pour obtenir 2,86 g du composé attendu qui cristallise dans le pentane, F = 174-176°C.

PREPARATION 2.4

Acide 4-méthoxy-1-(*tert* butyloxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique.

20

A) Ester benzylique de l'acide 4-méthoxyindole-2-carboxylique.

On dissout 2,65 g d'acide 4-méthoxyindole-2-carboxylique dans 15 ml de DMF et on ajoute 2,11 g de DBU puis on agite 1 heure à TA. On additionne goutte à goutte à TA 2,61 g de bromure de benzyle et on agite 5 heures à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu par AcOEt, lave à l'eau, par une solution saturée de Na₂CO₃, au tampon sulfate puis à l'eau saturée en NaCl. On sèche sur Na₂SO₄ et concentre. On obtient 3,57 g du composé attendu qui cristallise dans le pentane, F = 162-164°C.

25

B) Ester benzylique de l'acide 4-méthoxy-1-(*tert* butyloxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique.

30

On dissout 3,3 g du composé de l'étape précédente dans 30 ml de DMF, on ajoute par portions, sous azote, 0,62 g de NaH à 50 % dans l'huile et on laisse sous agitation 2 heures et demie à TA. On ajoute goutte à goutte à TA 2,52 g de bromoacétate de *tert* butyle et agite 5 heures à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu par 150 ml de tampon sulfate puis extrait par AcOEt, sèche sur Na₂SO₄ et concentre. On obtient 4,2 g du composé attendu qui cristallise dans le pentane, F = 96-98°C.

35

C) Acide 4-méthoxy-1-(*tert* butyloxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique.

On dissout 4,13 g du composé de l'étape précédente dans 30 ml d'éthanol absolu et 30 ml de DMF et on ajoute 0,4 g de Pd/C à 10 % puis on hydrogène à TA sous pression atmosphérique. On filtre le catalyseur et concentre pour obtenir 2,36 g du composé attendu qui cristallise dans le mélange DCM/pentane, F = 222-224°C.

PREPARATION 2.5

Acide 5-chloro-1-(éthoxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique.

A) Ester *tert*-butylique de l'acide 5-chloroindole-2-carboxylique.

On dissout 5,52 g d'acide 5-chloroindole-2-carboxylique dans 40 ml de DMF, on ajoute 4,57 g de carbonyldiimidazole sous azote à TA puis on chauffe à 40°C et additionne 4,3 g de DBU et 4,17 g de *tert*-butanol. On maintient le chauffage à 40°C pendant 3 heures puis on filtre le précipité formé et concentre sous vide. On reprend le résidu par AcOEt, lave par une solution de Na₂CO₃ à 10 %, de l'eau saturée en NaCl, un tampon sulfate puis on sèche sur Na₂SO₄ et concentre. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant au DCM pour obtenir 0,45 g du composé attendu, F = 140-142°C.

B) Ester *tert*-butylique de l'acide 5-chloro-1-(éthoxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique.

On dissout 0,45 g du composé de l'étape précédente dans 15 ml de DMF puis on ajoute par portions, à TA, sous azote, 94 mg de NaH à 50 % dans l'huile. Après 4 heures sous agitation à TA, on additionne goutte à goutte à TA 0,33 g de bromoacétate d'éthyle et on laisse sous agitation 4 heures à TA. On concentre sous vide, reprend le résidu par AcOEt, lave au tampon sulfate, sèche sur Na₂SO₄ et concentre pour obtenir 0,6 g du composé attendu sous forme d'huile.

C) Acide 5-chloro-1-(éthoxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique.

On dissout 0,6 g du composé de l'étape précédente dans 10 ml de DCM, on place dans un bain de glace et on ajoute 10 ml de TFA puis on agite pendant 4 heures dans le bain de glace. Après une nuit à 4°C, on concentre sous vide. Le résidu cristallise dans le pentane. Après séchage on obtient 0,37 g du composé attendu : F = 198-200°C.

PREPARATION 2.6

Acide 1-(2-éthoxycarbonylbenzyl)indole-2-carboxylique.

A) Ester benzylique de l'acide indole-2-carboxylique.

Cet ester peut être préparé selon un procédé alternatif à celui décrit à la PREPARATION 2.1.

100 g d'acide indole-2-carboxylique sont solubilisés dans 500 ml de DMF, on ajoute goutte à goutte 93 ml de DBU puis 89,7 ml de bromure de benzyle. Après une nuit sous agitation à TA, on évapore le DMF puis on verse sur de l'eau. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau, repris par AcOEt. La phase organique est lavée par une solution à 5 % de Na₂CO₃, au tampon sulfate, puis séchée sur Na₂SO₄. Après filtration, on évapore les solvants, triture dans l'éther, filtre et sèche. On obtient 133 g du composé attendu, F = 136°C.

B) 2-Bromométhylbenzoate d'éthyle.

On chauffe à reflux dans 50 ml de CCl₄ un mélange contenant 8,2 g de 2-méthylbenzoate d'éthyle, 10,7 g de NBS et 0,2 g de peroxyde de benzoyle, sous irradiation. Après 45 minutes, la solution est refroidie et le succinimide formé est filtré. La phase organique est lavée par une solution à 5 % de NaHCO₃ puis séchée sur MgSO₄ et évaporée. Le produit est utilisé tel quel à l'étape suivante.

C) Ester benzylique de l'acide 1-(2-éthoxycarbonylbenzyl)indole-2-carboxylique.

On solubilise sous azote, dans 50 ml de DMF, 12,56 g du composé préparé à l'étape A, on ajoute par petites fractions 1,81 g de NaH à 80 % dans l'huile en maintenant la température inférieure à 20°C par un bain de glace. Après 1 heure sous agitation à TA, on refroidit à + 4°C par un bain de glace et ajoute goutte à goutte le produit obtenu à l'étape précédente en solution dans 20 ml de DMF puis on laisse une nuit sous agitation à TA. On évapore le DMF, reprend par un mélange eau-glace, extrait 3 fois à l'éther puis on réunit les phases organiques, lave par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na₂SO₄ et évapore. On dissout le produit dans le toluène, on filtre et chromatographie le filtrat sur silice H en éluant par du toluène. On obtient 9 g du composé attendu sous forme d'huile.

D) Acide 1-(2-éthoxycarbonylbenzyl)indole-2-carboxylique.

La totalité du produit obtenu à l'étape précédente est hydrogénée en présence de Pd/C selon la technique habituelle. On obtient 6,13 g du composé attendu, F = 191-192°C.

PREPARATION 2.7

Acide 1-(méthoxycarbonyléthyl)indole-2-carboxylique.

A) Ester benzylique de l'acide 1-(2-cyanoéthyl)indole-2-carboxylique.

Dans 40 ml de dioxane, on mélange 1,6 ml de Triton B à 40 % dans l'eau et 4 ml d'acrylonitrile puis on ajoute sous agitation 9,44 g d'ester benzylique de l'acide indole-2-carboxylique. On chauffe à 80°C pendant 24 heures puis on verse dans 500 ml d'eau

glacée. Le précipité formé est filtré, repris par AcOEt puis on sèche sur Na_2SO_4 et concentre pour obtenir 10,1 g du composé attendu qui cristallise, $F = 98-100^\circ\text{C}$.

B) Ester benzylique de l'acide 1-(méthoxycarbonyléthyl)indole-2-carboxylique.

On dissout 10,1 g du composé de l'étape précédente dans 60 ml de DCM et on ajoute 12 ml de MeOH et 120 ml d'éther chlorhydrique. Après 72 heures à 0°C , on filtre l'imidate formé puis on reprend le précipité par 30 ml d'eau et d'acide acétique. La solution formée est agitée 2 heures à TA puis on ajoute 50 ml d'HCl N et on extrait par AcOEt, sèche sur Na_2SO_4 et concentre pour obtenir 9 g du composé attendu sous forme d'huile.

C) Acide 1-(méthoxycarbonyléthyl)indole-2-carboxylique.

Les 9 g du composé de l'étape précédente sont hydrogénés dans l'éthanol en présence de Pd/C pour donner 3,95 g du composé attendu, $F = 118-120^\circ\text{C}$.

PREPARATION 2.8

Acide 1-(*tert*-butoxycarbonylméthyl)-5-éthylindole-2-carboxylique.

A) Acide 2-[(4-éthylphényl)hydrazono]propionique.

Ce composé est préparé selon V. Prelog et al., *Helv. Chem. Acta*, 1948, 31, 1178.

On solubilise 13,2 g de 4-éthylaniline dans 150 ml d'HCl concentré. On refroidit à 0°C puis on ajoute à une température inférieure ou égale à 5°C 10,6 g de NaNO_2 en solution dans 40 ml d'eau. Après 5 minutes, on ajoute une solution à 5°C de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dans 75 ml d'HCl concentré puis on laisse 2 heures et demie à 0°C . On filtre, lave le précipité formé avec le minimum d'eau à 5°C puis on le solubilise dans 500 ml d'eau à 5°C . On ajoute à 10°C , 9,5 ml d'acide pyruvique dans 50 ml d'eau. Après une nuit au réfrigérateur, le précipité formé est filtré puis repris dans 120 ml de benzène. On sèche sur Na_2SO_4 puis concentre pour obtenir 11 g de composé attendu.

B) Ester éthylique de l'acide 2-[(4-éthylphényl)hydrazono]propionique.

On chauffe à reflux pendant 2 heures 11 g du composé de l'étape précédente, dans 100 ml d'éthanol absolu et 6 ml d' H_2SO_4 . On concentre au tiers, puis on verse sur de l'eau glacée, extrait à l'éther, lave par Na_2CO_3 , sèche sur Na_2SO_4 et concentre. Le précipité formé est repris au pentane puis filtré pour donner 7,9 g du composé attendu.

C) Ester éthylique de l'acide 5-éthylindole-2-carboxylique.

On chauffe 9,6 g d'acide *p*-toluènesulfonique dans 100 ml de benzène au reflux puis on ajoute avec précaution 7,9 g du composé de l'étape précédente et on chauffe une heure et demie à reflux. On filtre l'insoluble, puis la solution benzénique est lavée

par NaHCO_3 en solution saturée, séchée puis concentrée. Le résidu précipite dans le pentane. On obtient 5,4 g du produit attendu.

D) Acide 5-éthylindole-2-carboxylique.

5 On chauffe pendant 3 heures à reflux 5,4 g du composé de l'étape précédente dans 50 ml d'éthanol et 4 ml d'eau contenant 3,4 g de KOH. On concentre le milieu, reprend le résidu à l'eau, lave à l'éther, acidifie la phase aqueuse par addition d'HCl concentré puis on filtre le précipité formé pour obtenir 3,95 g du composé attendu.

E) Ester benzylique de l'acide 5-éthylindole-2-carboxylique.

10 Dans 30 ml de DMF on mélange 4 g du composé de l'étape précédente, 3,14 ml de DBU et 2,75 ml de bromure de benzyle et on laisse 48 heures sous agitation à TA. On verse le milieu sur 300 ml d'eau à 5°C, filtre le précipité formé puis on le lave à l'eau à 5°C puis au pentane. On reprend ce précipité par 300 ml d'acétate d'éthyle, sèche sur Na_2SO_4 et concentre pour obtenir 4,93 g du composé attendu.

15 F) Ester benzylique de l'acide 5-éthyl-1-(*tert*-butoxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique.

20 On dissout 4,93 g du composé de l'étape précédente dans 40 ml de DMF, on ajoute par portions 0,78 g d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile puis on chauffe 30 minutes à 60°C. On laisse refroidir et l'on ajoute goutte à goutte 3,1 ml d'ester *tert*-butylique d'acide bromoacétique. Après une nuit à TA, on évapore le DMF, on extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 , puis on chromatographie le résidu sur silice en éluant par DCM/pentane (60/40 ; v/v) pour obtenir 5,2 g du composé attendu.

G) Acide 5-éthyl-1-(*tert*-butoxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique.

25 On hydrogène à température et pression ambiantes 5,2 g du composé de l'étape précédente dans 100 ml d'éthanol et 120 ml d'acétate d'éthyle en présence de 520 mg de Pd/C à 10 %. On filtre le catalyseur, lave à l'acétate d'éthyle puis concentre à sec pour obtenir 4 g du composé attendu.

PREPARATION 2.9

30 Acide 1-(*tert*-butoxycarbonylméthyl)-5-trifluorométhylindole-2-carboxylique.

A) Ester éthylique de l'acide 2-[(4-trifluorométhyl)phénylhydrazono]propionique.

35 On ajoute goutte à goutte 19,3 g de 4-trifluorométhylaniline sur un mélange de 200 ml d'eau et 32 ml d'HCl concentré, on refroidit à -5°C et on ajoute 8,3 g de NaNO_2 dans 20 ml d'eau. Par ailleurs, on prépare une solution de 98 g d'acétate de sodium hydraté ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) et 29 ml d'ester éthylique d'acide 2-méthyl-3-oxobutyrique dans 125 ml d'éthanol et 90 g de glace pilée ; on refroidit à -10°C, on

ajoute le mélange réactionnel préparé ci-dessus et on maintient 5 minutes à -10°C puis on laisse revenir à T.A. On filtre le précipité que l'on lave à l'eau puis au pentane pour obtenir 22.5 g du composé attendu.

B) Acide 1-(*tert*-butoxycarbonylméthyl)-5-trifluorométhylindole-2-carboxylique.

On procède ensuite selon le mode opératoire décrit dans les étapes C à G de la PREPARATION précédente pour obtenir le produit attendu.

PREPARATION 2.10

Acide 1-(*tert*-butoxycarbonylméthyl)-4-trifluorométhylindole-2-carboxylique.

Ce composé est préparé à partir de la 3-trifluorométhylaniline en utilisant le mode opératoire décrit à la PREPARATION précédente.

PREPARATION 2.11

Acide 5-méthyl-1-(éthoxycarbonylpropyl)indole-2-carboxylique.

A) Ester éthylique de l'acide 5-méthylindole-2-carboxylique.

A 23,57 g de p-toluidine dans 50 ml d'HCl et 100 ml d'eau, on ajoute à 0°C , 15,4 g de NaNO_2 dans 4 ml d'eau ; après 20 minutes sous agitation, on additionne 18,2 g d'acétate de sodium. Par ailleurs, on prépare à 0°C un mélange de 28,8 g d'ester éthylique d'acide 2-méthyl-3-oxo butyrique dans 100 ml d'éthanol que l'on traite par 11,22 g de potasse dans 20 ml d'eau et 200 g de glace pilée. On ajoute la solution du sel de diazonium préparée ci-dessus et on laisse 3 heures sous agitation à 0°C . Après une nuit au réfrigérateur, on verse sur une solution saturée de NaCl puis on extrait par AcOEt et sèche sur MgSO_4 et concentre. Le résidu est repris dans du toluène, on ajoute 16 g d'acide *para*-toluènesulfonique et on chauffe à reflux pendant une nuit en éliminant l'eau à l'aide d'un appareil de Dean Stark. On chromatographie le milieu réactionnel sur silice en éluant par du toluène pour obtenir 12 g du produit attendu, $F = 133^{\circ}\text{C}$.

B) Acide 5-méthylindole-2-carboxylique.

12 g de l'ester obtenu à l'étape précédente sont placés dans 50 ml d'éthanol et on ajoute une solution de 3 g de soude dans 30 ml d'eau. Après 30 minutes sous agitation, on évapore le solvant, reprend par de l'eau, lave par AcOEt puis acidifie les phases aqueuses à $\text{pH} = 2$ par addition d'HCl concentré, on extrait par AcOEt, sèche sur MgSO_4 et concentre pour obtenir 8,83 g du composé attendu, $F = 218^{\circ}\text{C}$.

C) Ester benzylique de l'acide 5-méthylindole-2-carboxylique.

Cet ester est préparé par action du bromure de benzyle en présence de DBU, selon les méthodes habituelles, F = 141°C.

D) Ester benzylique de l'acide 5-méthyl-1-(éthoxycarbonylpropyl)indole-2-carboxylique.

5 On place 0,6 g d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile dans 5 ml de DMF sous azote. on ajoute 3 g du composé de l'étape précédente et on laisse 2 heures sous agitation. On ajoute au milieu réactionnel 3,8 g d'iodobutyrate d'éthyle à 0°C dans 10 ml de DMF. Après 30 minutes d'agitation, on évapore le solvant puis on reprend le résidu par AcOEt. On lave par une solution de Na₂CO₃, puis on sèche sur MgSO₄ et
10 concentre pour obtenir 2,75 g du composé attendu sous forme d'huile.

E) Acide 5-méthyl-1-(éthoxycarbonylpropyl)indole-2-carboxylique.

La totalité du composé obtenu à l'étape précédente est hydrogéné pendant 2 heures à température et pression ambiantes en présence de 1 g de Pd/C à 10 % dans 80 ml de MeOH et 20 ml de DMF. On filtre le catalyseur sur Célite. Après évaporation
15 des solvants, on triture le produit obtenu dans de l'heptane et obtient 1,54 g du composé attendu, F = 142°C.

PREPARATION 2.12

Acide 1-(éthoxycarbonylpentyl)indole-2-carboxylique.

20

A) Ester benzylique de l'acide 1-(éthoxycarbonylpentyl)indole-2-carboxylique.

On laisse sous agitation sous atmosphère d'azote une heure un mélange contenant 3 g d'ester benzylique d'acide indole-2-carboxylique dans 30 ml de DMF anhydre et 500 mg d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile. A 0°C, on ajoute 3 g de 6-
25 bromohexanoate d'éthyle dans 10 ml de DMF et on laisse sous agitation une nuit à TA. On évapore les solvants, reprend par AcOEt, lave à l'eau, sèche sur MgSO₄ et concentre. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice H en éluant par un mélange heptane/toluène (50/50 ; v/v), on obtient 4,17 g du composé attendu.

B) Acide 1-(éthoxycarbonylpentyl)indole-2-carboxylique.

30

La totalité du composé de l'étape précédente est hydrogéné pendant 2 heures à température et pression ambiantes en présence de 1 g de Pd/C à 5 %. On filtre le catalyseur sur Célite® puis on chromatographie sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/3 ; v/v). On obtient 2,14 g du composé attendu, F = 62°C.

35

PREPARATION 2.13

Acide 5,7-diméthyl-1-(*tert*-butoxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique.

A) Ester éthylique de l'acide 5,7-diméthylindole-2-carboxylique.

Cet ester peut être préparé par 3 voies différentes.

Voie 1

a) Ester éthylique de l'acide 2-[2,4-diméthylphényl]hydrazono]propionique.

On dissout 17,11 g de 2,4-diméthylaniline dans 36 ml d'HCl concentré dilué avec 280 ml d'eau. On additionne à 0°C une solution de 10,13 g de nitrite de sodium dans 30 ml d'eau. On agite 15 minutes à 0°C puis on verse à 0°C la solution obtenue sur une solution de 20,5 g d'ester éthylique d'acide 2-méthyl-3-oxobutyrique dans 150 ml d'éthanol. On additionne en même temps 31,7 g de potasse en solution dans 32 ml d'eau puis on agite 15 minutes à 0°C. On neutralise le milieu avec 70,6 ml d'HCl 2N. On filtre le précipité formé, le lave à l'eau puis on dissout le précipité dans AcOEt. On sèche sur Na₂SO₄ et concentre. Le résidu cristallisé est repris avec de l'éther isopropylique puis on filtre pour obtenir 25,49 g du composé attendu, F = 146°C.

b) Ester éthylique de l'acide 5,7-diméthylindole-2-carboxylique

On chauffe à 75°C pendant 3 heures 19 g du produit de l'étape précédente dans 190 ml d'acide formique. On verse le milieu réactionnel dans 2,5 litres d'eau froide, on filtre le précipité formé et le lave à l'eau. On dissout le précipité dans AcOEt, sèche sur Na₂SO₄ et concentre. On lave le résidu cristallisé à l'heptane puis on recristallise le produit obtenu de l'éther isopropylique pour obtenir 8,9 g du composé attendu, F = 141-143°C.

Voie 2

a) Ester éthylique de l'acide 3-(3,5-diméthylphényl)-2-azido-prop-2-énoïque.

On additionne à -10°C sous azote sec un mélange de 5 g de 3,5-diméthylbenzaldehyde et de 19,3 g d'azidoacétate d'éthyle à un mélange de 25 ml d'éthanol et de 50 ml d'une solution à 21 % d'éthylate de sodium dans l'éthanol. On laisse sous agitation 1 heure à -10°C et 14 heures et demie à +5°C. On verse sur 100 ml d'eau, filtre le précipité formé et le lave à l'eau. On dissout le précipité dans l'éther, sèche sur MgSO₄ puis évapore pour utiliser le produit tel quel à l'étape ultérieure.

b) Ester éthylique de l'acide 5,7-diméthylindole-2-carboxylique

Dans 100 ml de xylène chauffés à reflux, on additionne goutte à goutte une solution du produit de l'étape précédente dans 100 ml de xylène. Après deux heures, on évapore le milieu réactionnel et lave le résidu cristallisé au pentane pour obtenir 4,2 g du composé attendu, F = 146°C.

Voie 3

a) N-(Boc)-2,4,6-triméthylaniline.

On chauffe à reflux une solution de 36 g de Boc_2O dans 60 ml d'heptane. On additionne goutte à goutte 20,28 g de 2,4,6-triméthylaniline et chauffe 3 heures à reflux. On refroidit et filtre sur silice en éluant au DCM. On évapore pour obtenir 33,5 g du composé attendu sous forme d'un produit blanc cristallisé, $F = 73-73,5^\circ\text{C}$.

5 b) Ester éthylique de l'acide 5,7-diméthylindole-2-carboxylique.

On refroidit à -40°C sous azote sec une solution de 4,7 g du produit de l'étape précédente dans 70 ml de THF anhydre. On additionne goutte à goutte 34 ml d'une solution 1,3M de sec-BuLi dans le cyclohexane. On laisse revenir à -20°C en 30 minutes. On refroidit à -40°C et ajoute rapidement cette solution jaune à une solution de 5,9 g d'oxalate d'éthyle dans 70 ml de THF anhydre puis laisse revenir à TA sous azote. Deux heures après, on refroidit à $+4^\circ\text{C}$ et additionne lentement 200 ml de tampon $\text{pH} = 2$. On extrait deux fois à l'éther, sèche sur MgSO_4 et évapore. On reprend le résidu huileux dans 100 ml de THF et 160 ml d'HCl 6N. On chauffe à 60°C pendant 1 heure et demie puis on refroidit. On extrait à l'éther, sèche sur MgSO_4 et évapore. On filtre le produit sur silice en éluant par du toluène pour obtenir 1,6 g du composé attendu, $F = 140-141^\circ\text{C}$.

10 B) Acide 5,7-diméthylindole-2-carboxylique.

On agite 8,7 g du produit de l'étape précédente dans 100 ml d'éthanol absolu avec 100 ml de soude 2N pendant 6 jours, puis on chauffe à reflux pendant 1 heure. On refroidit à TA et on additionne 20 ml d'HCl concentré. On filtre le précipité formé, le lave à l'eau. On dissout le précipité dans AcOEt, sèche sur Na_2SO_4 et concentre pour obtenir 7,15 g du composé attendu, $F = 254-256^\circ\text{C}$.

20 C) Ester benzylique de l'acide 5,7-diméthylindole-2-carboxylique.

Cet ester peut être préparé par deux voies différentes.

25 Voie 1

On dissout 8,3 g du produit de l'étape précédente dans 60 ml de DMF. On additionne 6,68 g du DBU et agite 15 minutes à TA puis on additionne 8,25 g de bromure de benzyle et agite 48 heures à TA. On concentre sous vide puis reprend le résidu par 500 ml d'eau. On filtre le précipité formé, dissout le précipité dans l'AcOEt puis on lave la solution organique avec de l'eau saturée de Na_2CO_3 , du tampon sulfate, de l'eau saturée de NaCl. On sèche sur Na_2SO_4 , concentre puis lave le résidu qui cristallise à l'heptane. On obtient 11,15 g du composé attendu, $F = 130-131^\circ\text{C}$.

30 Voie 2

On refroidit à -40°C sous azote sec une solution de 4,7 g de N-Boc-2,4,6-triméthylaniline obtenu à l'étape a) de la Voie 3 ci-dessus dans 70 ml de THF. On additionne goutte à goutte 34 ml d'une solution 1,3 M de sec-BuLi dans le cyclohexane

et laisse revenir à -20°C en 30 minutes. On refroidit à -40°C et on ajoute rapidement cette solution jaune à une solution de 9,53 g d'oxalate de benzyle dans 70 ml de THF anhydre. On laisse revenir à TA sous azote. Deux heures après, on refroidit à -4°C et additionne 200 ml de tampon pH = 2. On extrait 2 fois à l'éther, sèche sur MgSO₄ et évapore. On refroidit le résidu à +4°C et ajoute un mélange de 5 ml d'anisole, 20 ml de DCM et 20 ml de TFA. On laisse revenir à TA. Après 3 heures, on évapore et reprend le résidu à l'eau. On extrait à l'AcOEt, décante et lave la phase organique par une solution de Na₂CO₃ à 5 %. On sèche sur MgSO₄, évapore puis filtre sur silice en éluant au toluène. On obtient 1,24 g du composé attendu, F = 132,5-133,5°C.

D) Ester benzylique de l'acide 5,7-diméthyl-1-(*tert*-butoxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique.

Sous azote, on place 167 mg de NaH à 60 % dans l'huile dans 10 ml de DMF et on ajoute par portions 1 g du composé de l'étape précédente. Après 3 heures sous agitation à TA, on ajoute 0,7 ml de bromoacétate de *tert*-butyle en solution dans 1 ml de DMF et laisse sous agitation pendant 12 heures. On hydrolyse l'hydruide de sodium en excès puis on concentre le milieu réactionnel, reprend par AcOEt, lave à l'eau puis par une solution de Na₂CO₃. On évapore puis sèche sur Na₂SO₄ et on chromatographie le résidu sur silice en éluant par pentane/DCM (60/40 ; v/v) On obtient 940 mg du composé attendu, F = 115°C.

E) Acide 5,7-diméthyl-1-(*tert*-butoxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique.

La totalité du composé de l'étape précédente est hydrogéné à température et pression ambiantes en présence de 100 mg de Pd/C à 5 %, dans 5 ml d'éthanol et 20 ml d'AcOEt. On filtre le catalyseur sur Célite® puis on évapore pour obtenir 596 mg du composé attendu, F = 210°C.

PREPARATION 2.13 bis

Acide 5,7-diméthyl-1-(méthoxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique.

A) Ester benzylique de l'acide 5,7-diméthyl-1-(méthoxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique.

On dissout 11,03 g du produit de l'étape C de la PREPARATION 2.13 dans 50 ml de CH₃CN. On additionne 1,35 g de chlorure de benzyltriéthylammonium, 12,39 g de carbonate de potassium et 7,55 g de bromoacétate de méthyle. On chauffe 3 heures à reflux puis on rajoute 1,64 g de carbonate de potassium et 1,81 g de bromoacétate de méthyle. On chauffe à nouveau 3 heures à reflux puis on filtre les minéraux. On

concentre le filtrat puis on chromatographie le résidu sur silice H en éluant par du toluène. On obtient 9,7 g du composé attendu, F = 91-93°C.

B) Acide 5,7-diméthyl-1-(méthoxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique.

- 5 On dissout 9,6 g du produit de l'étape précédente dans 100 ml de DMF et 100 ml d'éthanol absolu. On additionne 900 mg de Pd/C à 10 % et hydrogène à température ambiante et à pression atmosphérique. On filtre sur hyflo, concentre sous vide puis on reprend le résidu par 300 ml d'eau. On filtre le précipité puis on dissout le précipité dans AcOEt. On sèche sur Na₂SO₄, concentre puis lave le résidu qui cristallise avec l'éther isopropylique. On obtient 6,11 g du composé attendu, F = 221-223°C.
- 10

PREPARATION 2.14

Acide 5,6-diméthyl-1-(*tert*-butoxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique.

- 15 A) 2,4,5-triméthylaniline.

On dissout 19,70 g de 2,4,5-triméthylnitrobenzène dans 500 ml d'éthanol puis on hydrogène à température et pression ambiantes en présence de 1 g de Pd/C à 5 %. On filtre le catalyseur sur Célite® puis on évapore le milieu pour obtenir 15,67 g du composé attendu.

- 20 B) (N-Boc)-2,4,5-triméthylaniline.

On porte à reflux 41 g de (Boc)₂O en solution dans 60 ml d'heptane puis on ajoute goutte à goutte 15,67 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml d'AcOEt et on maintient le reflux pendant 3 heures. Après refroidissement le produit cristallise, on filtre les cristaux formés pour obtenir 13,68 g du composé attendu. On évapore le filtrat, reprend dans l'heptane et agite ; on filtre à nouveau 8,35 g de cristaux du produit attendu. On a ainsi obtenu 22,03 g, F = 109-110°C.

- 25 C) Ester éthylique de l'acide 5,6-diméthylindole-2-carboxylique.

On refroidit à -40°C sous azote 4,70 g du composé de l'étape précédente en solution dans 70 ml de THF et on ajoute goutte à goutte 34 ml de *sec*-butyllithium 1,3M dans le cyclohexane puis on laisse sous agitation 30 minutes à -40°C. On verse le milieu réactionnel dans une solution agitée à -40°C de 5,9 g d'oxalate d'éthyle dans 70 ml de THF et on laisse revenir à TA. On refroidit à 0°C puis on ajoute 100 ml d'eau. On extrait par Et₂O (3 fois), sèche sur Na₂SO₄ et évapore puis on chromatographie sur silice en éluant au DCM. Le solide obtenu est repris par un mélange de 60 ml d'eau, 60 ml d'HCl 12N et 60 ml de THF puis on chauffe 3 heures à 60°C. Après refroidissement, on extrait par Et₂O (3 fois), sèche sur Na₂SO₄ et évapore puis on

30

35

chromatographie le résidu sur silice H en éluant par du toluène. On obtient 1,37 g du composé attendu, F = 163,5-164,5°C.

D) Acide 5,6-diméthylindole-2-carboxylique.

L'ester obtenu à l'étape précédente est hydrolysé par action de la soude dans le méthanol puis acidification par HCl concentré, F = 266-266,5°C.

E) Ester benzylique de l'acide 5,6-diméthylindole-2-carboxylique.

Cet ester est préparé par action du bromure de benzyle en présence de DBU selon les méthodes habituelles, F = 172,5-173,5°C.

F) Ester benzylique de l'acide 5,6-diméthyl-1-(*tert*-butoxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique.

1,67 g du composé de l'étape précédente sont refroidis à -4°C sous azote et on ajoute par portions 150 mg de NaH à 60 % dans l'huile. Après 30 minutes sous agitation à -4°C, on ajoute goutte à goutte 0,7 g de bromoacétate de *tert*-butyle en solution dans 5 ml de DMF. On laisse revenir à TA, et, après une nuit, on évapore le DMF, reprend par de l'eau, filtre le solide, lave à l'eau, puis reprend par AcOEt. On lave la phase organique par H₂O (2 fois), sèche sur Na₂SO₄ et évapore puis on triture dans 70 ml d'heptane/éther (50/20 ; v/v), filtre et sèche pour obtenir 2 g du composé attendu sous forme d'un solide blanc, F = 133-134°C.

G) Acide 5,6-diméthyl-1-(*tert*-butoxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique.

Le produit attendu est obtenu par hydrogénation catalytique en présence de Pd/C à 5 %. F = 240-241°C.

PREPARATION 2.15

Acide 4,5-diméthoxy-1-(*tert*-butoxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique.

A) Ester éthylique de l'acide 2-azido-3-(2,3-diméthoxyphényl)-acrylique.

On refroidit à -30°C, sous azote, une solution d'éthylate de sodium préparée à partir de 80 ml d'éthanol absolu et 2,76 g de sodium. On ajoute 4,99 g de 2,3-diméthoxybenzaldehyde et 15,5 g d'azidoacétate d'éthyle puis on laisse sous agitation entre -20°C et -10°C pendant 2 heures. On verse le milieu réactionnel dans 250 ml d'eau contenant 25 ml d'HCl concentré. On filtre le précipité formé, on le lave à l'eau puis on dissout ce précipité dans l'éther. On sèche sur Na₂SO₄ et concentre pour obtenir 5,86 g du composé attendu, F < 50°C.

B) Ester éthylique de l'acide 4,5-diméthoxyindole-2-carboxylique.

On dissout 5,85 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 200 ml de toluène et on chauffe à reflux pendant 7 heures. On abandonne 2 jours à TA puis on concentre

sous vide. Le résidu est chromatographié sur silice H en éluant par $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100/0,6 v/v) Après cristallisation dans le pentane, on obtient 2,32 g du composé attendu, $F = 129-131^\circ\text{C}$.

On procède ensuite selon les étapes habituelles pour préparer les composés suivants

- C) Acide 4,5-diméthoxyindole-2-carboxylique, $F = 258-260^\circ\text{C}$
- D) Ester benzylique de l'acide 4,5-diméthoxyindole-2-carboxylique, $F = 109-111^\circ\text{C}$
- E) Ester benzylique de l'acide 4,5-diméthoxy-1-(*tert*-butoxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique, $F = 70-72^\circ\text{C}$
- F) Acide 4,5-diméthoxy-1-(*tert*-butoxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique, $F = 206-208^\circ\text{C}$

PREPARATION 2.16

Acide 4,5-dichloro-1-(éthoxycarbonylméthyl)indole-2-acétique.

Ce composé est préparé à partir du 2,3-dichlorobenzaldehyde en procédant selon la Préparation décrite ci-dessus, $F = 205-207^\circ\text{C}$.

PREPARATION 2.17

Acide 3,5-diméthyl-1-(méthoxycarbonyléthyl)indole-2-carboxylique.

- A) Ester éthylique de l'acide 3,5-diméthylindole-2-carboxylique.

Dans un mélange de 120 ml d'eau et 50 ml d'HCl concentré, on place 23,57 g de p-toluidine puis on ajoute goutte à goutte à 0°C 15,4 g de NaNO_2 dans 40 ml d'eau et on laisse sous agitation 20 minutes à 0°C . A la solution de chlorure de p-toluènediazonium ainsi formée, on ajoute à -10°C une solution de 32 g d'ester éthylique de l'acide 2-éthyl-3-oxobutyrique dans 150 ml d'EtOH et 150 ml de solution de NaOH à 20 %. Après 30 minutes sous agitation -5°C , on acidifie à $\text{pH} = 4$ par addition d'HCl dilué et d'un litre d'eau. Par trituration, il se forme un solide rouge que l'on filtre puis sèche à l'étuve à 40°C . Ce solide est repris dans 200 ml d'EtOH absolu et 20 ml d' H_2SO_4 concentré puis on chauffe à reflux pendant 45 minutes. On verse le milieu réactionnel sur un mélange eau-glace, filtre puis reprend le précipité par AcOEt, lave à l'eau et sèche sur MgSO_4 . Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange DCM/heptane, $F = 118^\circ\text{C}$.

- B) Acide 3,5-diméthylindole-2-carboxylique.

Ce composé est obtenu par hydrolyse de l'ester précédent, $F = 177^\circ\text{C}$.

C) Ester benzylique de l'acide 3,5-diméthylindole-2-carboxylique.

Ce composé est obtenu à partir de l'acide précédent par action du bromure de benzyle en présence de DBU, F = 91°C.

D) Ester benzylique de l'acide 3,5-diméthyl-1-(2-cyanoéthyl)indole-2-carboxylique.

5 La réaction est effectuée selon un mode opératoire analogue à celui décrit dans J. Chem. Soc. (C), 1967, 2599-2601 pour la N-cyanoéthylation d'indoles.

10 Dans 20 ml de dioxane, on place 0,5 ml de triton B en solution aqueuse à 40 % et 2,2 ml d'acrylonitrile puis on ajoute à la spatule 3 g du composé de l'étape précédente et, après solubilisation totale, on chauffe à 80°C pendant 24 heures. On évapore le milieu réactionnel, reprend par AcOEt puis lave par une solution de Na₂CO₃ et sèche sur MgSO₄. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par heptane/toluène (50/50, v/v). On obtient 3,2 g du composé attendu, F = 71°C.

E) Ester benzylique de l'acide 3,5-diméthyl-1-(méthoxycarbonyléthyl)indole-2-carboxylique.

15 On place 3,2 g du composé de l'étape précédente dans 30 ml de DCM et 3,8 ml de MeOH et l'on ajoute 45 ml d'éther chlorhydrique. Après 2 jours à -4°C, on filtre le solide blanc formé, le lave par un mélange Et₂O/heptane (50/50, v/v) puis reprend par 15 ml d'eau et 15 ml d'acide acétique et chauffe à 100°C pendant 30 minutes. On ajoute 50 ml d'eau, extrait au DCM puis sèche sur MgSO₄ pour obtenir 1,72 g du composé attendu sous forme d'huile.

20 F) Acide 3,5-diméthyl-1-(méthoxycarbonyléthyl)indole-2-carboxylique.

25 La totalité du composé obtenu à l'étape précédente est hydrogéné à température ambiante et à pression atmosphérique dans 200 ml d'EtOH à 90 % en présence de 300 mg de Pd/C à 5 %. On filtre le catalyseur sur Célite® puis on triture le filtrat avec de l'heptane contenant un peu d'Et₂O. On obtient 0,8 g du composé attendu, F = 169°C.

PREPARATION 2.18

Acide 5-(N-*tert*-butoxycarbonylamino)-1-(*tert*-butoxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique.

30

A) Acide 5-nitroindole-2-carboxylique.

35

On place 13 g d'ester éthylique d'acide 5-nitroindole-2-carboxylique dans 200 ml d'EtOH et on traite pendant 12 heures par 15 g d'une solution de NaOH à 30 %. Après évaporation du solvant, on acidifie par HCl concentré puis on filtre pour obtenir 10,8 g du composé attendu.

B) Ester benzylique de l'acide 5-nitroindole-2-carboxylique.

Ce composé est préparé par action du bromure de benzyle en présence de DBU.
F = 192°C

C) Ester benzylique de l'acide 5-nitro-1-(*tert*-butoxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique.

Ce composé est obtenu par action de NaH puis du bromoacétate de *tert*-butyle.
F = 112°C

D) Acide 5-amino-1-(*tert*-butoxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique.

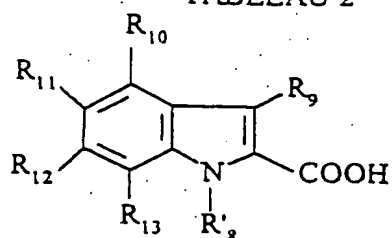
On hydrogène 16 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 200 ml de DMF, à pression et température ambiantes en présence de 200 mg de Pd/C à 5 %. On filtre le catalyseur sur Célite[®], évapore le solvant puis on triture dans le minimum de DCM pour obtenir 10,1 g du composé attendu, F = 128°C.

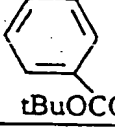
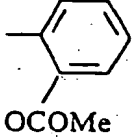
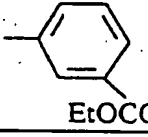
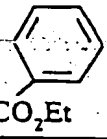
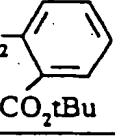
E) Acide 5-(*N*-*tert*-butoxycarbonylamino)-1-(*tert*-butoxycarbonylméthyl)indole-2-carboxylique

On place 2 g du composé obtenu à l'étape précédente dans une solution contenant 30 ml de dioxane, 30 ml d'eau et 1 ml de NEt₃ et on ajoute goutte à goutte à 80°C, 2 g de Boc₂O dans 10 ml de dioxane. Après la fin du dégagement de gaz carbonique, on évapore le solvant puis on reprend par AcOEt. On lave par une solution tampon à pH 2 puis on sèche sur MgSO₄ pour obtenir 2,44 g du composé attendu F > 300°C.

En procédant selon les modes opératoires décrits ci-dessus, on prépare les dérivés d'acide indole-2-carboxylique décrits dans le tableau ci-dessous.

TABLEAU 2



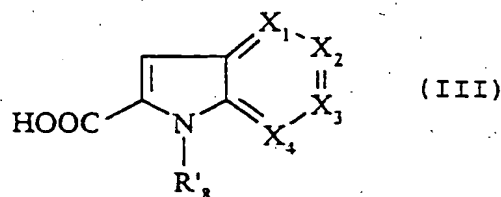
| PREPARATIONS | R ₁₀ | R ₁₁ | R ₁₂ | R ₁₃ | R ₉ | R' ₈ | F° C |
|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|--|---------|
| 2.19 | H | H | -OMe | H | H | -CH ₂ COOtBu | 203 |
| 2.20 | H | H | H | H | H | -CH ₂ -  | 172 |
| 2.21 | H | H | H | H | H | -(CH ₂) ₃ COOEt | 152 |
| 2.22 | H | H | H | H | H |  | 162 |
| 2.23 | H | H | H | H | H |  | 206 |
| 2.24 | H | Cl | H | H | H | -CH ₂ -  | 199-200 |
| 2.25 | H | Me | H | H | H | -CH ₂ -  | 203-204 |
| 2.26 | -OMe | H | -OMe | H | H | -CH ₂ CO ₂ tBu | 210 |
| 2.27 | Me | H | H | H | H | -(CH ₂) ₄ CO ₂ Et | 108 |
| 2.28 | Me | H | H | H | H | -CH ₂ CO ₂ tBu | 178-180 |
| 2.29 | H | OMe | OMe | H | H | -CH ₂ CO ₂ tBu | 209-211 |

| | | | | | | | | |
|----|------|-----|-----|-----|-----|---|-------------------|-----|
| | 2.30 | H | H | H | H | H | $-(CH_2)_4CO_2Et$ | 79 |
| | 2.31 | Me | H | H | H | H | $-(CH_2)_5CO_2Et$ | 85 |
| 5 | 2.32 | Me | Me | H | H | H | $-CH_2CO_2tBu$ | 198 |
| | 2.33 | H | Cl | H | H | H | $-(CH_2)_7CO_2Me$ | 171 |
| | 2.34 | H | Cl | H | H | H | $-(CH_2)_3CO_2Et$ | 152 |
| | 2.35 | H | Cl | H | H | H | $-(CH_2)_4CO_2Et$ | 99 |
| | 2.36 | H | Me | H | H | H | $-(CH_2)_7CO_2Me$ | 166 |
| 10 | 2.37 | OMe | Me | OMe | H | H | $-CH_2CO_2tBu$ | 228 |
| | 2.38 | H | OMe | H | H | H | $-CH_2CO_2tBu$ | 170 |
| | 2.39 | H | OMe | H | H | H | $-(CH_2)_7CO_2Me$ | 157 |
| 15 | 2.40 | Me | H | H | H | H | $-(CH_2)_7CO_2Me$ | 131 |
| | 2.41 | Me | H | H | H | H | $-(CH_2)_3CO_2Et$ | 132 |
| | 2.42 | H | Me | H | H | H | $-(CH_2)_4CO_2Et$ | 96 |
| | 2.43 | Me | H | Me | H | H | $-CH_2CO_2tBu$ | 189 |
| 20 | 2.44 | H | Br | H | H | H | $-CH_2CO_2Et$ | 190 |
| | 2.45 | H | OMe | OMe | OMe | H | $-CH_2CO_2tBu$ | 170 |
| 25 | 2.46 | Me | H | H | Me | H | $-CH_2CO_2tBu$ | 191 |
| | 2.47 | Cl | H | H | H | H | $-CH_2CO_2tBu$ | 165 |
| | 2.48 | H | Me | H | H | H | $-(CH_2)_5CO_2Et$ | 88 |
| 30 | 2.49 | OMe | H | H | H | H | $(CH_2)_2CO_2Me$ | 172 |
| | 2.50 | H | F | H | Me | H | $-CH_2CO_2tBu$ | 251 |
| 35 | 2.51 | H | H | H | F | H | $-CH_2CO_2tBu$ | 186 |

| | | | | | | | |
|------|-----|-------|------|-----|----|---|-------|
| 2.52 | H | Cl | H | Me | H | -CH ₂ CO ₂ Et | 215 |
| 2.53 | H | Me | H | Cl | H | -CH ₂ CO ₂ Et | 191 |
| 2.54 | H | OMe | H | Me | H | -CH ₂ CO ₂ tBu | 192 |
| 2.55 | OMe | H | H | OMe | H | -CH ₂ CO ₂ tBu | 207 |
| 2.56 | H | H | H | Me | H | -CH ₂ CO ₂ tBu | 176 |
| 2.57 | F | H | H | H | H | -CH ₂ CO ₂ tBu | 172 |
| 2.58 | H | Me | H | H | Me | -CH ₂ CO ₂ tBu | 190 |
| 2.59 | H | Me | H | H | Me | (CH ₂) ₃ CO ₂ Et | 159 |
| 2.60 | H | H | -SMe | H | H | -CH ₂ CO ₂ Et | gomme |
| 2.61 | H | Cl | H | Cl | H | -CH ₂ CO ₂ Et | 181 |
| 2.62 | H | Cl | H | H | Me | -CH ₂ CO ₂ Me | 216 |
| 2.63 | Me | H | Me | H | H | -(CH ₂) ₃ CO ₂ Et | gomme |
| 2.64 | H | H | H | OMe | H | -(CH ₂) ₃ CO ₂ Et | 115 |
| 2.65 | H | H | H | OMe | H | -CH ₂ CO ₂ tBu | 192 |
| 2.66 | H | H | H | H | Me | -CH ₂ CO ₂ tBu | 175 |
| 2.67 | H | F | H | H | H | -CH ₂ CO ₂ tBu | 173 |
| 2.68 | H | Me | H | H | H | -CH ₂ CO ₂ Et | 197 |
| 2.69 | H | OCOMe | H | H | H | -CH ₂ CO ₂ tBu | 185 |

| | | | | | | | |
|------|-------|----|---|-----------------|---|--------------------------------------|-----|
| 2.70 | Me | Cl | H | H | H | -CH ₂ CO ₂ Et | 174 |
| 2.71 | Me | H | H | Cl | H | -CH ₂ CO ₂ Et | 150 |
| 2.72 | H | Cl | H | F | H | -CH ₂ CO ₂ Et | 167 |
| 2.73 | MeO | H | H | Me | H | -CH ₂ CO ₂ Et | 220 |
| 2.74 | H | Me | H | F | H | -CH ₂ CO ₂ Me | 187 |
| 2.75 | H | Cl | H | CF ₃ | H | -CH ₂ CO ₂ Et | 165 |
| 2.76 | OCOMe | H | H | H | H | -CH ₂ CO ₂ tBu | 179 |

C - PREPARATION DES DERIVES D'ACIDE PYRROLO-PYRIDINES CARBOXYLIQUE DE FORMULE R'₃COOH :



dans laquelle R'₈ est le précurseur de R₈ et les groupes X₁, X₂, X₃, X₄ sont tels que définis ci-dessus pour (I).

PREPARATION 3.1

Acide 1-*tert*-butoxycarbonylméthyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-2-carboxylique.

A). Ester benzylique de l'acide 1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-2-carboxylique.

A 5 g de 4-(N-Boc-amino)-3-méthylpyridine, on ajoute à -40°C, sous azote, 40 ml de *tert*-butyllithium 1,7M dans le pentane. Après une heure sous agitation à -40°C, on ajoute le dérivé lithié ainsi formé à 12,9 g d'ester benzylique d'acide oxalique dans 100 ml de THF à -40°C. Laisant la température revenir à 0°C, on laisse sous agitation pendant 2 heures puis on ajoute 25 ml d'HCl 6N et on chauffe 1 heure et demie à 50°C. On porte à pH = 9 par addition de NaOH 1N puis on extrait par AcOEt, sèche et

évapore. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par DCM/MeOH (100/3 ; v/v) pour donner 2,7 g du composé attendu.

B) Ester benzylique de l'acide 1-*tert*-butoxycarbonylméthyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-2-carboxylique.

5 Sous azote, on ajoute 0,29 g d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile dans 20 ml de DMF puis on ajoute à 10°C 1,7 g du composé obtenu à l'étape précédente. Après 45 minutes d'agitation, on additionne 1,43 g d'ester *tert*-butylique d'acide bromoacétique. On laisse revenir à TA, agite pendant 5 heures puis on verse le milieu réactionnel sur de l'eau, extrait à l'éther, sèche puis évapore. L'huile jaune obtenue est chromatographiée
10 sur silice en éluant par DCM/MeOH (100/3 ; v/v) puis on réunit les fractions contenant le produit et chromatographie à nouveau sur silice en éluant par cyclohexane:AcOEt (1/1 ; v/v). On obtient 1 g de cristaux jaunes, F = 94°C.

C) Acide 1-*tert*-butoxycarbonylméthyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine-2-carboxylique.

15 On effectue une hydrogénation catalytique en présence de 170 mg de Pd/C à 10 %, à pression et température ambiantes pendant 4 heures, de 1 g du composé obtenu à l'étape précédente. Le précipité formé est dissous dans du DMF puis on filtre le Pd/C sur Célite®, on évapore à sec puis lave les cristaux par Et₂O pour obtenir 0,39 g du composé attendu, F = 265°C.

20 PREPARATION 3.2

Acide 1-*tert*-butoxycarbonylméthyl-5-méthoxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-2-carboxylique.

A) 5-(*N*-Boc-amino)-2-méthoxy-4-méthylpyridine.

25 A 5 g de 5-(*N*-Boc-amino)-2-méthoxypyridine on ajoute sous azote, 41,7 ml de *n*-butyllithium 1,6M dans l'hexane et 7,7 g de TMEDA à -60°C. Le milieu se colore en jaune. On laisse sous agitation pendant 4 heures, en laissant la température atteindre -10°C, il se forme un précipité jaune clair. On refroidit à -40°C puis on ajoute 4,7 g d'iodure de méthyle. On laisse revenir à TA puis on verse le milieu sur de l'eau, extrait
30 par AcOEt, sèche et évapore. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par cyclohexane:AcOEt (85/15 ; v/v).

B) Ester benzylique de l'acide 5-méthoxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-2-carboxylique.

35 A -60°C, on ajoute sous azote, 13,8 ml de *n*-butyllithium 1,6M dans l'hexane sur 2,4 g du composé de l'étape précédente. On laisse revenir à -20°C et agite pendant 30 minutes. On additionne le dérivé lithié ainsi formé sur 5,4 g d'oxalate de benzyle et on laisse sous agitation 2 heures à TA. On verse sur de l'eau, extrait par AcOEt, sèche

puis évapore. On reprend par 100 ml de THF puis on ajoute 30 ml d'HCl 6N et on chauffe à 50°C pendant 1 heure et demie. On porte à pH = 6 par addition de HCl 1N, extrait au DCM, sèche puis évapore. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par DCM/MeOH (100/2,5 ; v/v). On obtient 0,9 g du composé attendu, F = 182°C.

- 5 C) Ester benzylique de l'acide 1-*tert*-butoxycarbonylméthyl-5-méthoxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-2-carboxylique

A 0,14 g de NaH à 60 % dans l'huile dans 10 ml de DMF, on ajoute à 5°C 0,9 g du composé de l'étape précédente, on laisse 15 minutes sous agitation puis on ajoute à TA 0,68 g d'ester *tert*-butylique de l'acide bromoacétique. Après 5 heures sous agitation à TA, on verse sur de l'eau, extrait par Et₂O, sèche puis évapore. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par DCM/AcOEt (100/1 ; v/v). On obtient 1,2 g du composé attendu, F = 110°C.

- 10 D) Acide 1-*tert*-butoxycarbonylméthyl-5-méthoxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridine-2-carboxylique.

15 On hydrogène pendant 3 heures, à pression et température ambiantes, en présence de 120 mg de Pd/C à 10 %, 1,2 g du composé de l'étape précédente, dissout dans un mélange EtOH/DMF. On filtre le Pd/C sur Célite[®], évapore à sec, puis le résidu est chromatographié sur silice en éluant par DCM/MeOH (100/3 ; v/v). On obtient 0,41 g du composé attendu sous forme d'une mousse blanche.

20

PREPARATION 3.3

Acide 1-*tert*-butoxycarbonylméthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylique.

- 25 A) Ester éthylique de l'acide 1-*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylique.

A une température inférieure à 5°C, sous azote, on ajoute 30 ml de n-butyllithium à 5 g de 2-(N-Boc)amino-3-méthylpyridine dans 100 ml de THF. Après 1 heure sous agitation à 0°C, on ajoute le dérivé lithié ainsi formé à une solution de 7 g d'oxalate d'éthyle dans 50 ml de THF à -3°C. On laisse revenir à TA puis on verse lentement le milieu réactionnel sur 25 ml d'HCl 6N à 0°C, en maintenant la température inférieure à 10°C. On chauffe 2 heures à 50°C puis on amène à pH = 3 par addition de NaOH 1N. On extrait par Et₂O, reprend la phase organique par une solution de K₂CO₃ puis on sèche et évapore pour obtenir 1,8 g du composé attendu sous forme de cristaux blancs, F = 162°C.

- 30 B) Acide 1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylique.

35 On laisse sous agitation pendant 3 heures un mélange contenant 2,4 g du composé obtenu à l'étape précédente et 2,5 g de soude dans un mélange éthanol-eau (20/20 ;

v/v). Le précipité formé est filtré puis dissous dans l'eau. En acidifiant à pH = 4 par AcOH, il se forme un précipité blanc qui est lavé à l'eau puis séché pour obtenir 1,3 g du composé attendu, F > 260°C.

C) Ester benzylique de l'acide 1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylique.

On laisse sous agitation à TA pendant 2 heures un mélange contenant 1,3 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,22 g de DBU et 1,37 g de bromure de benzyle dans 30 ml de DMF. Après évaporation du solvant, on reprend par DCM et de l'eau puis on extrait par une solution tampon à pH = 2. On sèche puis évapore, les cristaux formés sont lavés à l'heptane pour donner 1,5 g du composé attendu, F = 176°C.

D) Ester benzylique de l'acide 1-*tert*-butoxycarbonylméthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylique.

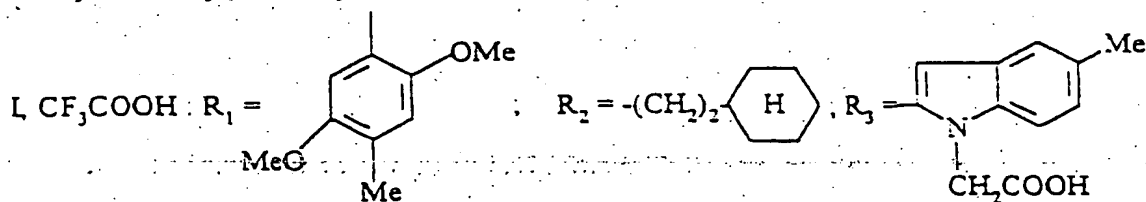
Ce composé est obtenu en procédant comme à l'étape C de la Préparation précédente.

E) Acide 1-*tert*-butoxycarbonylméthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylique.

Ce composé est obtenu par hydrogénation en présence de Pd/C, F = 104°C.

EXEMPLE 1

Acide 2-(5-cyclohexyléthyl-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazol-2-ylcarbamoyl)-5-méthylindole-1-acétique, acide trifluoroacétique.



A) Ester *tert*-butylique de l'acide 2-(5-cyclohexyléthyl-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazol-2-ylcarbamoyl)-5-méthylindole-1-acétique.

Dans 2 ml de DMF, on mélange 0,505 g du composé de la PREPARATION 1.1 0,45 g du composé de la PREPARATION 2.3, 0,75 g de BOP et 0,17 g de triéthylamine. Après 11 jours sous agitation à TA, on verse sur 150 ml de tampon sulfate. Le précipité formé est filtré puis lavé à l'eau, puis on le dissout dans DCM, sèche sur Na₂SO₄ et concentre. Le résidu est chromatographié sur silice H en éluant par un mélange DCM/AcOEt (100/1 ; v/v) pour donner 0,41 g du composé attendu.

B) Acide 2-(5-cyclohexyléthyl-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazol-2-ylcarbamoyl)-5-méthylindole-1-acétique, acide trifluoroacétique.

On dissout 0,41 g du composé de l'étape précédente dans 15 ml de TFA. Après 4 heures sous agitation à 10°C, on concentre sous vide. Le résidu est repris par 250 ml

d'eau, puis on laisse sous agitation 1 heure à TA. Le précipité blanc formé est filtré puis séché pour donner 0,37 g du produit attendu, F = 140°C.

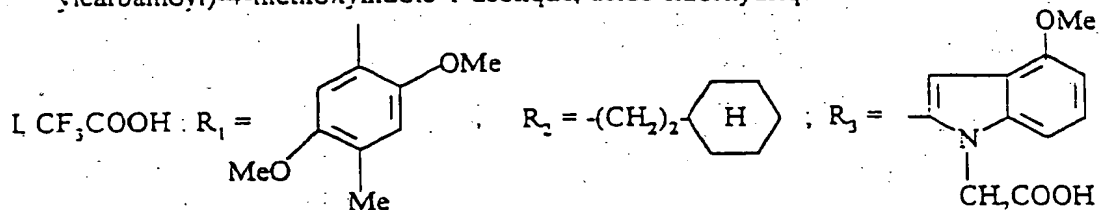
EXEMPLE 1 bis

Sel de sodium de l'acide 2-(5-cyclohexyléthyl-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazol-2-ylcarbamoyl)-5-méthylindole-1-acétique, trifluoroacétate de sodium.

On chauffe à reflux une suspension de 0,47 g du composé obtenu à l'EXEMPLE 1 dans 200 ml d'EtOH absolu, ajoute 0,68 ml d'une solution de NaOH 2N et laisse 10 minutes sous agitation à reflux. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'éther, essore le produit cristallisé formé et le lave à l'éther. On obtient 0,36 g du produit attendu, F = 170°C.

EXEMPLE 2

Acide 2-(5-cyclohexyléthyl-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazol-2-ylcarbamoyl)-4-méthoxyindole-1-acétique, acide chlorhydrique.



A) Ester *tert*-butylique de l'acide 2-(5-cyclohexyléthyl-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazol-2-ylcarbamoyl)-4-méthoxyindole-1-acétique.

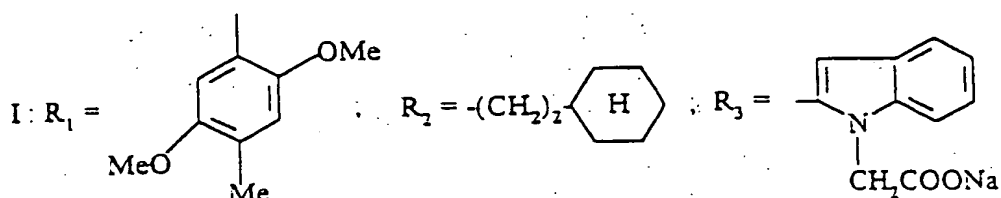
Dans 2 ml de DMF on mélange 0,505 g du composé de la PRÉPARATION 1.1, 0,47 g du composé de la PRÉPARATION 2.4, 0,75 g de BOP et 0,17 g de triéthylamine. Après 5 jours sous agitation à TA, on ajoute 50 ml de tampon sulfate. Le précipité formé est dissout dans DCM puis on sèche sur Na₂SO₄ et concentre. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par DCM/AcOEt (100/2 ; v/v), on obtient 0,9 g du produit attendu sous forme d'huile.

B) Acide 2-(5-cyclohexyléthyl-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazol-2-ylcarbamoyl)-4-méthoxyindole-1-acétique, acide chlorhydrique.

On dissout 0,9 g du composé de l'étape précédente dans 10 ml de DCM puis on ajoute 10 ml de TFA à 10°C et on laisse 4 heures sous agitation à 10°C. On concentre sous vide, reprend le résidu par 100 ml d'éther puis on extrait 2 fois par 25 ml de NaOH 2N. On acidifie la phase aqueuse par 55 ml de HCl 2N puis on filtre le précipité formé. Celui-ci est lavé à l'eau puis séché pour donner 0,68 g du composé attendu, F = 150°C.

EXEMPLE 3

Acide 2-((5-cyclohexyléthyl)-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazol-2-ylcarbamoyle)indole-1-acétique, sel de sodium.



A) Ester méthylique de l'acide 2-((5-cyclohexyléthyl)-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazol-2-ylcarbamoyle)indole-1-acétique.

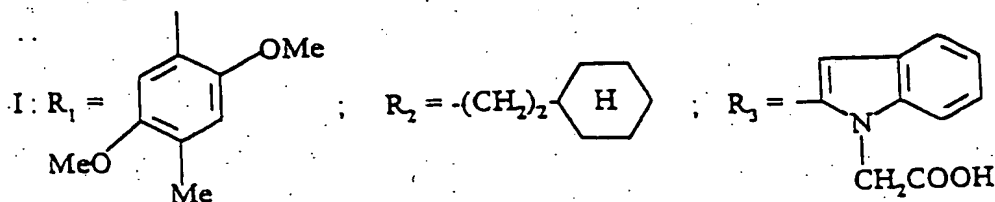
Dans 30 ml de DCM, on mélange 0,976 g du composé de la PREPARATION 1.1, 0,7 g d'acide 1-méthoxycarbonylméthylindole-2-carboxylique (PREPARATION 2.1), 1,44 g de BOP et 0,33 g de triéthylamine. Après 3 jours sous agitation à TA, on ajoute 30 ml de tampon sulfate, on décante, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 puis concentre. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par DCM/MeOH (100/0,2 ; v/v). On obtient 1,52 g du composé attendu, $F = 144-146^\circ\text{C}$.

B) Acide 2-((5-cyclohexyléthyl)-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazol-2-ylcarbamoyle)indole-1-acétique, sel de sodium.

On dissout 0,5 g du composé de l'étape précédente dans 30 ml de dioxane et on ajoute 10 ml de propan-2-ol et 0,9 g de soude à 30 %. Après 15 heures sous agitation à TA, le solvant est évaporé. On reprend par du iPrOH ; les cristaux formés sont filtrés ; lavés par du iPrOH, de l'éther éthylique puis séchés à l'étuve. On obtient 0,46 g du composé attendu, $F > 350^\circ\text{C}$. Le sel de sodium cristallise avec une molécule de NaOH.

EXEMPLE 4

Acide 2-((5-cyclohexyléthyl)-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazol-2-ylcarbamoyle)indole-1-acétique.

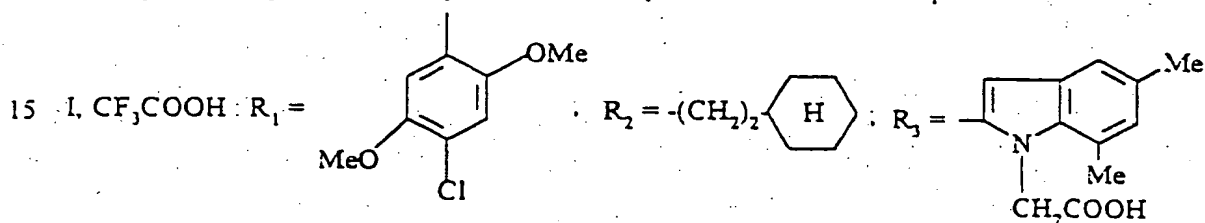


Dans 3 ml de DMF, on mélange 0,7 g du composé de la PREPARATION 1.1, 0,53 g d'acide 1-*tert*-butoxycarbonylméthylindole-2-carboxylique (PREPARATION

2.2), 0,85 g de BOP et 0,25 ml de triéthylamine. Après une nuit sous agitation à TA, on ajoute du tampon sulfate. Les cristaux formés sont filtrés, repris au DCM. La phase organique est lavée au tampon sulfate puis par une solution de Na_2CO_3 et séchée sur MgSO_4 . On chromatographie sur silice en éluant par un mélange DCM/AcOEt (100/1 v/v). Le produit pur obtenu est repris dans 10 ml de TFA et agité pendant 3 heures. Après évaporation, on reprend par de l'eau, une solution de Na_2CO_3 puis on ajoute de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à $\text{pH} = 5$. On extrait au DCM puis sèche sur MgSO_4 pour obtenir 0,42 g du composé attendu, $F = 198^\circ\text{C}$.

EXEMPLE 5

Acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-5,7-diméthylindole-1-acétique, acide trifluoroacétique.



A) Ester *tert*-butylique de l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-cyclohexyléthyl)thiazol-2-ylcarbamoyl)-5,7-diméthylindole-1-acétique.

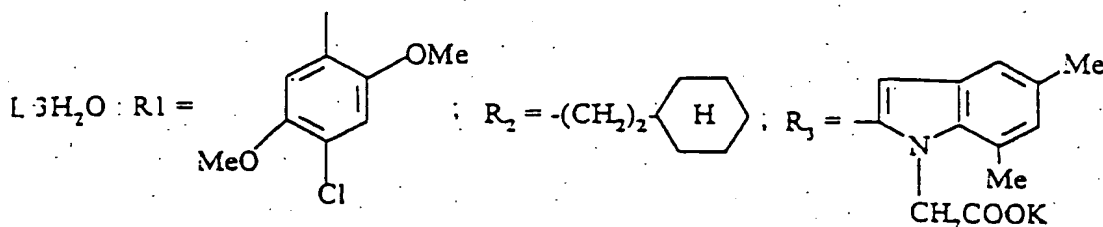
20 On mélange 250 mg du composé de la PREPARATION 2.13, 314 mg du composé de la PREPARATION 1.4, 0,34 mg de triéthylamine et 365 mg de BOP dans 10 ml de DCM et on laisse 3 jours sous agitation à TA. On extrait à l'éther, lave à l'eau, par une solution saturée de KHSO_4 puis évapore les solvants et sèche sur Na_2SO_4 . Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par DCM/AcOEt (30/20 v/v). On obtient 218 mg du composé attendu.

B) Acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-cyclohexyléthylthiazol-2-ylcarbamoyl)-5,7-diméthylindole-1-acétique, acide trifluoroacétique.

30 On mélange 218 mg du composé de l'étape précédente avec 2,5 ml de TFA dans 6 ml de DCM et on laisse 3 heures sous agitation à TA. On concentre le milieu réactionnel, reprend à l'éther et filtre le précipité obtenu pour obtenir 160 mg du composé attendu, $F = 173^\circ\text{C}$.

EXEMPLE 5 bis

35 Sel de potassium de l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-cyclohexyléthylthiazol-2-ylcarbamoyl)-5,7-diméthylindole-1-acétique, trihydrate.



A) Ester méthylique de l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-cyclohexyléthylthiazol-2-ylcarbamoyl)-5,7-diméthylindole-1-acétique.

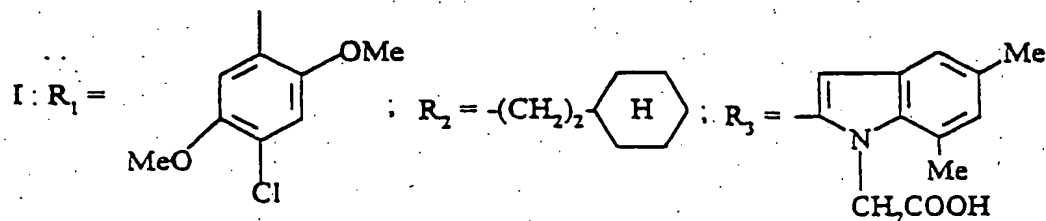
On mélange 5,9 g du composé de la PREPARATION 2.13 bis, 7,82 g du composé de la PREPARATION 1.4, 2,5 g de triéthylamine et 10,9 g de BOP dans 35 ml de DMF, et on laisse sous agitation 48 heures à TA. On verse sur 2 litres de tampon sulfate, filtre le précipité formé, le lave à l'eau. Le précipité est dissout dans 400 ml d'AcOEt, lavé successivement 2 fois par 250 ml d'une solution saturée de Na_2CO_3 , 150 ml d'une solution de tampon sulfate et 150 ml d'une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 et évaporée. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange chlorure de méthylène, acétate d'éthyle (98/2 ; v/v). Les cristaux obtenus sont lavés à l'éther isopropylique. On obtient 11,6 g du produit attendu, $F = 202^\circ C$.

B) Sel de potassium de l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-cyclohexyléthylthiazol-2-ylcarbamoyl)-5,7-diméthylindole-1-acétique, trihydrate.

Un mélange de 2 g du produit obtenu à l'étape A, 1,33 g de K_2CO_3 dans 4,6 ml d'eau et 8 ml de n-butanol est chauffé à $90^\circ C$ pendant 9 heures. Après refroidissement à TA, on ajoute de l'eau et le précipité formé est filtré, lavé à l'eau (3 X 50 ml) puis à l'éther éthylique (3 X 200 ml) et séché sous vide. On obtient 1,2 g du produit attendu, $F = 250^\circ C$.

EXEMPLE 5 ter

Acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-cyclohexyléthylthiazol-2-ylcarbamoyl)-5,7-diméthylindole-1-acétique.



35 Un mélange de 4 g du composé obtenu à l'étape A de l'Exemple 5 bis, 2,65 g de K_2CO_3 dans 9,2 ml d'eau et 16 ml de n-butanol est chauffé à $90^\circ C$ pendant 12 heures.

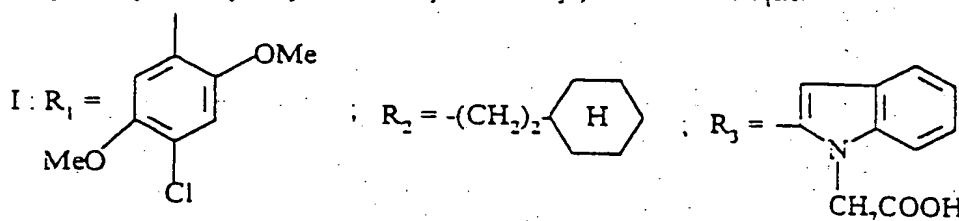
Après refroidissement à T.A, on ajoute 19,2 ml d'HCl 2N. Le précipité blanc formé est lavé par 3 fois 200 ml d'eau puis 3 fois 200 ml d'éther éthylique. On obtient 3,1 g du produit attendu, F = 241°C.

EXEMPLE 5 quater

Sel de sodium de l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-cyclohexyléthylthiazol-2-ylcarbamoyl)-5,7-diméthylindole-1-acétique, sesquihydrate. F = 200°C.

EXEMPLES 6 et 7

Acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-cyclohexyléthylthiazol-2-ylcarbamoyl)indole-1-acétique, sel de sodium et acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-cyclohexyléthylthiazol-2-ylcarbamoyl)indole-1-acétique.

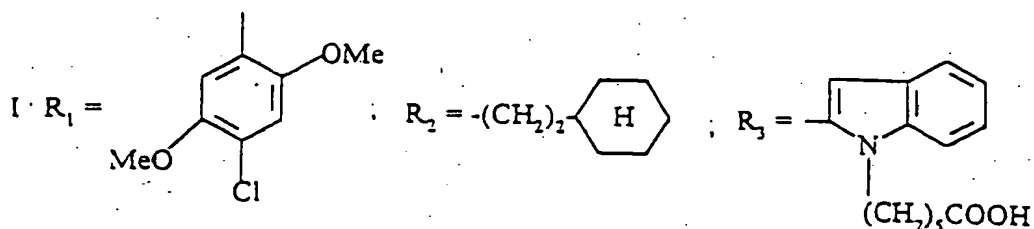


On procède selon le mode opératoire décrit à l'exemple 3, étape A à partir des composés des PREPARATIONS 1.4 et 2.1 pour préparer l'ester méthylique de l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(cyclohexyléthyl)thiazol-2-ylcarbamoyl)indol-1-ylacétique, F = 145°C (étape A). En procédant comme à l'étape B, on prépare le sel de sodium du composé attendu (Exemple 6) qui cristallise avec une molécule de NaOH, F = 252°C.

A une suspension de 0,7 g de l'ester obtenu à l'étape A dans 30 ml de méthanol, on ajoute 2 ml de NaOH 2N. La solution formée est laissée au repos pendant 18 heures puis on évapore le méthanol. Le résidu est repris par de l'eau puis acidifié par addition d'HCl concentré jusqu'à pH2. Après 1 heure sous agitation, on filtre le précipité formé, lave à l'eau et sèche à l'étuve. On obtient 0,63 g de l'acide attendu, (Exemple 7), F = 213°C.

EXEMPLE 8

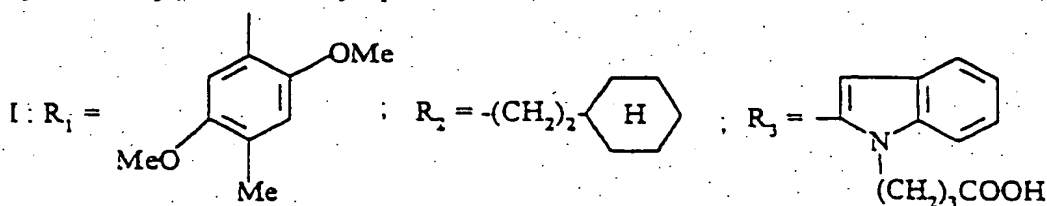
Acide 2-(5-cyclohexyléthyl-4-(2,5-diméthoxy-4-chlorophényl)thiazol-2-ylcarbamoyl)indole-1-hexanoïque.



10 On place sous agitation pendant une nuit 0,88 g du composé de la PREPARATION 1.4, 0,7 g du composé de la PREPARATION 2.12, 1,2 g de BOP et 0,32 ml de triéthylamine dans 3 ml de DMF. On ajoute du tampon sulfate ; le précipité formé est filtré et repris par AcOEt. On lave au tampon sulfate, par une solution de Na_2CO_3 puis on sèche sur $MgSO_4$. On chromatographie sur silice H en éluant par un mélange DCM/AcOEt (100/2, v/v). Le produit obtenu est saponifié dans 10 ml d'éthanol et 2 ml de NaOH 4N. On évapore le solvant, reprend par de l'eau puis on acidifie à pH = 2 par addition d'HCl concentré. On filtre le précipité formé pour obtenir 1,21 g du composé attendu, F = 121°C.

15 EXEMPLE 9

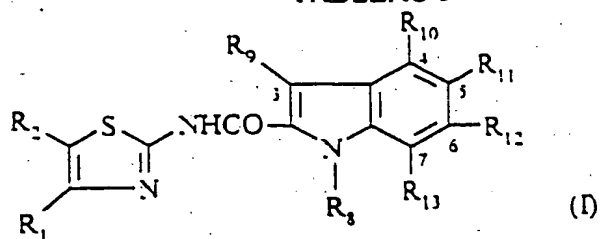
Acide 2-(5-cyclohexyléthyl)-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazol-2-ylcarbamoyl)indole-1-butyrique.



25 On laisse sous agitation pendant 4 heures un mélange de 0,6 g du composé de la PREPARATION 2.21, 0,75 g du composé de la PREPARATION 1.1, 1 g de BOP et 0,3 ml de triéthylamine dans 3 ml de DMF. On ajoute du tampon sulfate et filtre le précipité formé. Celui-ci est repris par AcOEt, lavé au tampon sulfate, par une solution de Na_2CO_3 puis on sèche sur $MgSO_4$ et concentre sous vide. On chromatographie sur silice H en éluant par un mélange DCM/AcOEt (100/1 ; v/v). Le produit obtenu est saponifié dans 10 ml d'éthanol et 2 ml de NaOH 4N. On évapore le solvant puis on triture le résidu dans de l'eau et quelques gouttes d'HCl concentré, on filtre et sèche le précipité obtenu. On obtient 0,82 g du composé attendu, F = 223°C.

30 En procédant selon les modes opératoires décrits dans les exemples ci-dessus, on prépare les composés selon l'invention rassemblés dans le tableau 3, à partir des composés obtenus dans les PREPARATIONS.

TABLEAU 3

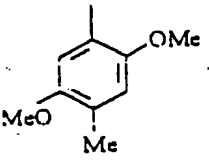

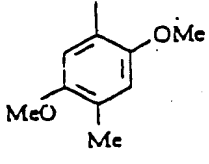

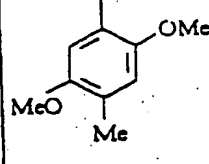
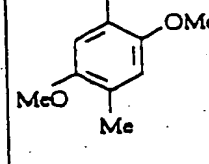
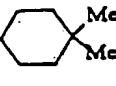
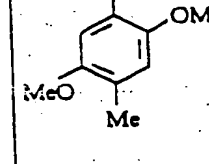
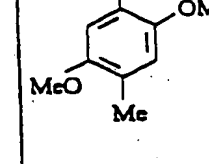

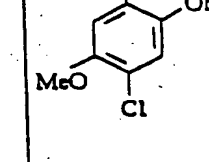



10

| Exem- ples | R ₁ | R ₂ | R ₈ | R ₉ , R ₁₀ , R ₁₁ , R ₁₂ , R ₁₃ | F°C Sel ou solvate |
|---------------|----------------|----------------|--|---|--------------------------|
| 10 | | | CH ₂ CO ₂ H | H | 223 |
| 15 | | | | | |
| 11 | | | -CH ₂ CO ₂ H | H | 210 |
| 20 | | | | | |
| 12 | | | | H | 190 |
| 25 | | | | | |
| 13 | | | -(CH ₂) ₂ CO ₂ H | H | 150 |
| 30 | | | | | |
| 14 | | | CO ₂ H | H | 170 |
| 35 | | | | | |

| | | | | | |
|----|--|-----------------|--------------|---|-----|
| 15 | | $-(CH_2)_2-$ | | H | 180 |
| 16 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | H | 184 |
| 17 | | $-(CH_2)_2-$ | CH_2CO_2H | H | 170 |
| 18 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | H | 215 |
| 19 | | $-(CH_2)_5CH_3$ | CH_2CO_2H | H | 242 |
| 20 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | H | 250 |
| 21 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | H | 180 |

| | | | | | |
|----|--|--------------|------------------|---|-----|
| 22 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2Na$ | H | 242 |
| 23 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | H | 236 |
| 24 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | H | 234 |
| 25 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | H | 197 |
| 26 | | $-(CH_2)_2-$ | $-(CH_2)_2CO_2H$ | H | 283 |
| 27 | | $-(CH_2)_2-$ | $-(CH_2)_3CO_2H$ | H | 160 |
| 28 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | H | 228 |

| | | | | | | |
|----|----|---|--|------------------|-------|------------|
| 5 | 29 |  | $-(CH_2)_2-$  | CH_2CO_2H | 6-OMe | 140 |
| 10 | 30 |  | $-S-CH_2-$  | $-CH_2CO_2H$ | H | 216 |
| 15 | 31 |  | $-(CH_2)_4CH(CH_3)_2$ | $-CH_2CO_2Na$ | H | 210 |
| 20 | 32 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-CH_2CO_2H$ | H | 160 |
| 25 | 33 |  | $-(CH_2)_6CH_3$ | $-CH_2CO_2H$ | H | 206 HCl |
| 30 | 34 |  | $-CH_2-S-$  | $-CH_2CO_2H$ | H | 213 |
| 35 | 35 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-(CH_2)_4CO_2H$ | H | 232 |

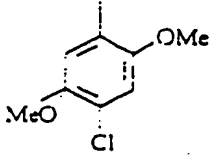

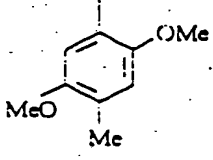

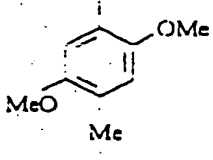

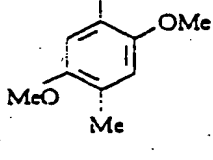

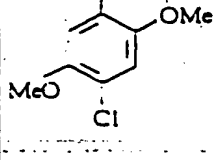

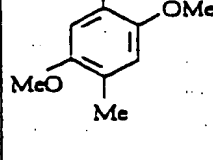
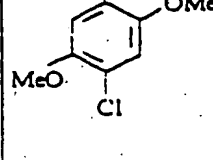

| | | | | | | |
|----|----|--|--------------|------------------|-------------------|--|
| 5 | 36 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 4-CH ₃ | 140 CF ₃ CO ₂ H |
| 10 | 37 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2Na$ | 4-CH ₃ | 240 |
| 15 | 38 | | $-(CH_2)_2-$ | $-(CH_2)_5CO_2H$ | H | 118 |
| 20 | 39 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 4-CF ₃ | 200 |
| 25 | 40 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 4,6-diOMe | 210 |
| 30 | 41 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 5-Et | 220 CF ₃ CO ₂ H |
| | 42 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 5,6-diOMe | 180 CF ₃ CO ₂ H |

| | | | | | | |
|----|----|--|--------------|------------------|-----------|----------------------------|
| 5 | 43 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2Na$ | 5-Me | 220 CF_3CO_2Na |
| 10 | 44 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2Na$ | 4-OMe | 160 CF_3CO_2Na |
| 15 | 45 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 4- CF_3 | 210 0,75 CF_3CO_2H |
| 20 | 46 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 5- CF_3 | 150 $3CF_3CO_2H$ |
| 25 | 47 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 5-Et | 200 CF_3CO_2H |
| 30 | 48 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 5,6-diOMe | 180 CF_3CO_2H |
| 35 | 49 | | $-(CH_2)_2-$ | $-(CH_2)_3CO_2H$ | 5-Me | 207 |

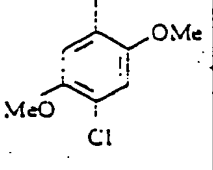

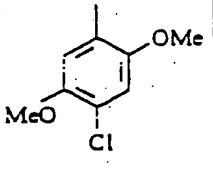

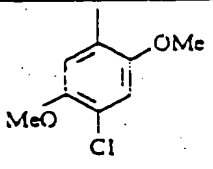

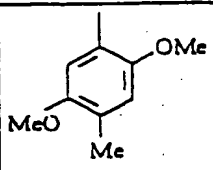

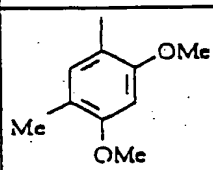

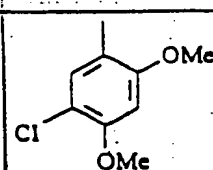

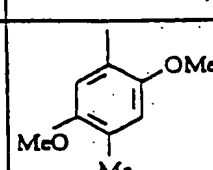

| | | | | | |
|----|--|--------------|------------------|--------------------|---------------------|
| 50 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 4-Me | 185 CF_3CO_2H |
| 51 | | $-(CH_2)_2-$ | $-(CH_2)_4CO_2H$ | H | 226 HCl |
| 52 | | $-(CH_2)_2-$ | CH_2CO_2H | 5- CF_3 | 190 $2CF_3CO_2H$ |
| 53 | | $-SCH_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | H | 213 |
| 54 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 5-Cl | 170 |
| 55 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 4,6-diOMe, 5-Me | 160 CF_3CO_2H |
| 56 | | $-(CH_2)_2-$ | $-(CH_2)_3CO_2H$ | 5-Cl | 193 HCl |

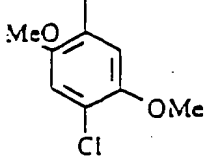

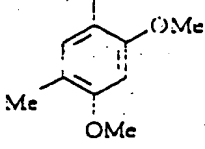

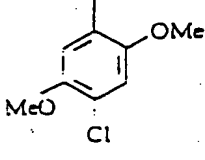

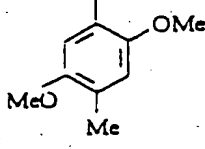

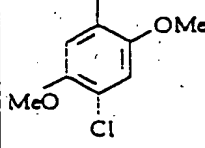

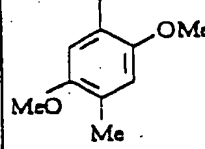

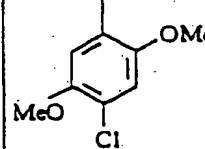

| | | | | | | |
|----|----|--|--------------|------------------|----------|--------------------|
| 5 | 57 | | $-(CH_2)_2-$ | $-(CH_2)_3CO_2H$ | 5-Cl | 188 HCl |
| 10 | 58 | | $-(CH_2)_2-$ | $-(CH_2)_3CO_2H$ | 4-Me | 163 |
| 15 | 59 | | $-(CH_2)_2-$ | $-(CH_2)_2CO_2H$ | 5-Cl | 275 |
| 20 | 60 | | $-(CH_2)_2-$ | $-(CH_2)_2CO_2H$ | 4-Me | 298 |
| 25 | 61 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 4,5-diMe | 185 CF_3CO_2H |
| 30 | 62 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 4,5-diMe | 195 CF_3CO_2H |
| 35 | 63 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 5-OMe | 160 CF_3CO_2H |

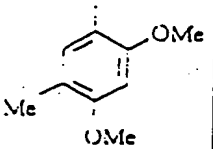

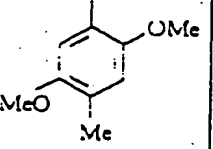

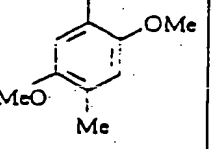

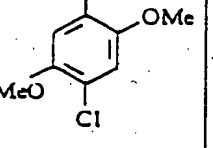

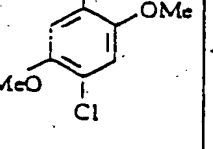

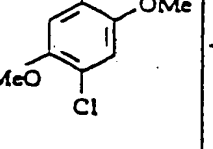

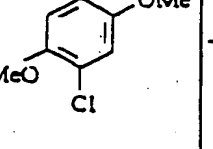

| | | | | | | |
|----|----|--|--------------|------------------|----------|--------------------|
| 5 | 64 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 5,7-diMe | 160 CF_3CO_2H |
| 10 | 65 | | $-SCH_2-$ | $-(CH_2)_3CO_2H$ | 4-Me | 140 HCl |
| 15 | 66 | | $-(CH_2)_2-$ | $-(CH_2)_2CO_2H$ | 3,5-diMe | 223 HCl |
| 20 | 67 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2Na$ | 5-Cl | 250 2 NaOH |
| 25 | 68 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 4,6-diMe | 200 |
| 30 | 69 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2Na$ | 4,5-diCl | 185 NaOH |
| 35 | 70 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2Na$ | 4,5-diCl | 190 NaOH |

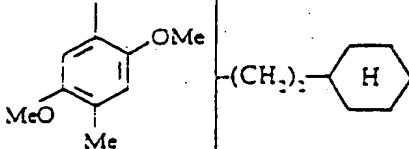
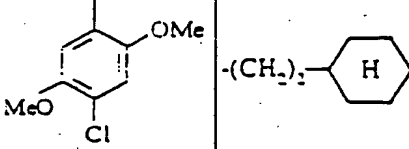
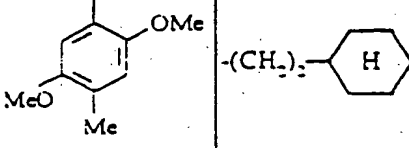
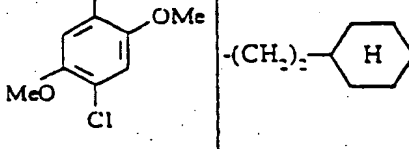
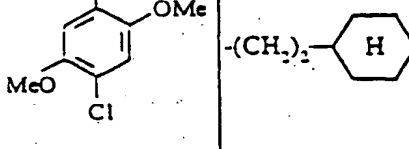
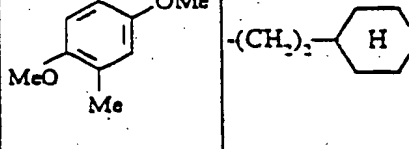
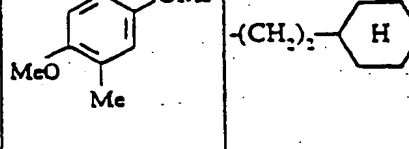
| | | | | | | |
|----|----|---|--|-----------------|-----------|--------------------|
| 5 | 71 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-CH_2CO_2H$ | 4,7-diMe | 190 CF_3CO_2H |
| 10 | 72 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-CH_2CO_2H$ | 4,7-diMe | 184 CF_3CO_2H |
| 15 | 73 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-CH_2CO_2H$ | 5,6-diMe | 201 HCl |
| 20 | 74 |  | $-(CH_2)_2-$  | $(CH_2)_3CO_2H$ | H | 168 |
| 25 | 75 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-CH_2CO_2H$ | 4,5-diOMe | 145 CF_3CO_2H |
| 30 | 76 |  | $-(CH_2)_4tBu$ | $-CH_2CO_2Na$ | H | 228 |
| 35 | 77 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-CH_2CO_2H$ | 4,6-diOMe | 175 CF_3CO_2H |

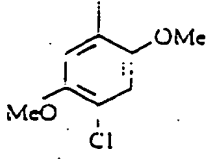

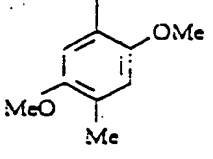

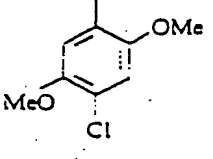

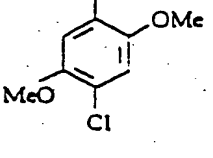

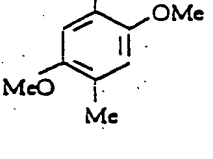

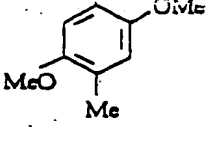

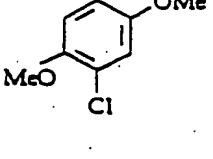

| | | | | | | |
|----|----|--|--------------|------------------|--------------------|---------------------------|
| 5 | 78 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 4-Cl | 178 CF_3CO_2H |
| 10 | 79 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 4-Cl | 180 CF_3CO_2H |
| 15 | 80 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 4,6-diOMe, 5-Me | 165 CF_3CO_2H |
| 20 | 81 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 3-Me | 164 CF_3CO_2H HCl |
| 25 | 82 | | $-(CH_2)_2-$ | $-(CH_2)_4CO_2H$ | 5-Me | 248 HCl |
| 30 | 83 | | $-(CH_2)_2-$ | $-(CH_2)_4CO_2H$ | 5-Me | 245 |
| 35 | 84 | | $-(CH_2)_2-$ | $-(CH_2)_5CO_2H$ | 5-Me | 139 HCl |

| | | | | | | |
|----|----|---|--|------------------|-------|--|
| 5 | 85 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-(CH_2)_5CO_2H$ | 5-Me | 135 |
| 10 | 86 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-CH_2CO_2H$ | 6-OMe | 170 CF ₃ CO ₂ H |
| 15 | 87 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-(CH_2)_4CO_2H$ | 5-Cl | 213 HCl |
| 20 | 88 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-(CH_2)_4CO_2H$ | 5-Cl | 215 HCl |
| 25 | 89 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-(CH_2)_3CO_2H$ | H | 130 |
| 30 | 90 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-(CH_2)_3CO_2H$ | H | 131 HCl |
| 35 | 91 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-(CH_2)_3CO_2H$ | 4-Me | 270 |

| | | | | | | |
|----|----|---|--|------------------|------|-----|
| 5 | 92 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-(CH_2)_5CO_2H$ | 4-Me | 120 |
| 10 | 93 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-(CH_2)_2CO_2H$ | H | 155 |
| 15 | 94 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-(CH_2)_2CO_2H$ | 5-Cl | 278 |
| 20 | 95 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-(CH_2)_2CO_2H$ | 5-Me | 270 |
| 25 | 96 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-(CH_2)_2CO_2H$ | 5-Me | 273 |
| 30 | 97 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-(CH_2)_4CO_2H$ | 4-Me | 265 |
| 35 | 98 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-(CH_2)_4CO_2H$ | 4-Me | 260 |

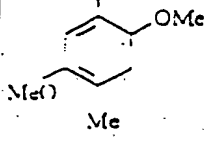

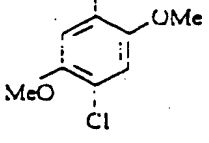

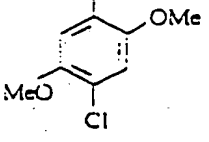

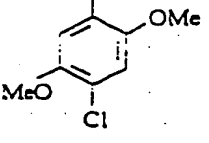

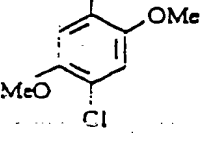

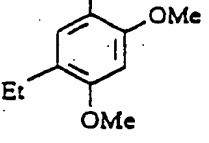

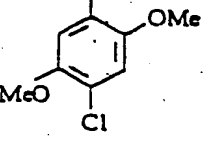

| | | | | | | |
|----|-----|---|--|------------------|--|-----|
| 5 | 99 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-(CH_2)_4CO_2H$ | H | 140 |
| 10 | 100 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-(CH_2)_2CO_2H$ | 4-Me | 285 |
| 15 | 101 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-CH_2CO_2H$ | 5-F CF ₃ CO ₂ H | 178 |
| 20 | 102 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-CH_2CO_2H$ | 5-F CF ₃ CO ₂ H | 189 |
| 25 | 103 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-(CH_2)_2CO_2H$ | 5-OMe | 270 |
| 30 | 104 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-(CH_2)_2CO_2H$ | 4-OMe | 298 |
| 35 | 105 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-CH_2CO_2H$ | 5,6,7-triOMe | 165 |

| | | | | | |
|----|-----|---|------------------------------------|-------|---|
| 5 | 106 |  | -CH ₂ CO ₂ H | 7-OMe | 176 CF ₃ CO ₂ H, H ₂ O |
| 10 | 107 |  | -CH ₂ CO ₂ H | 7-OMe | 182 CF ₃ CO ₂ H |
| 15 | 108 |  | -CH ₂ CO ₂ H | 6-SMe | 181 |
| 20 | 109 |  | -CH ₂ CO ₂ H | 6-SMe | 190 |
| 25 | 110 |  | -CH ₂ CO ₂ H | 5-Br | 220 |
| 30 | 111 |  | -CH ₂ CO ₂ H | 5-Br | 215 |
| 35 | 112 |  | -CH ₂ CO ₂ H | 7-Me | 150 HCl |

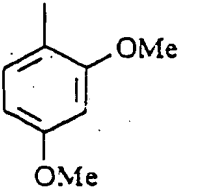
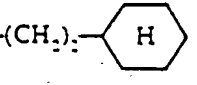
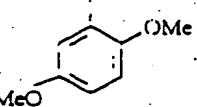
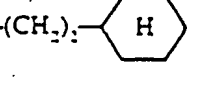
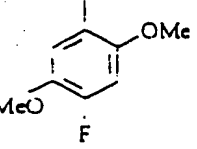
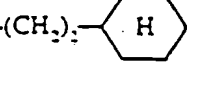
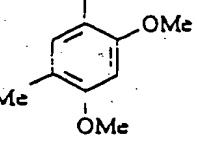
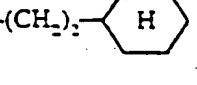
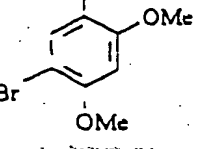
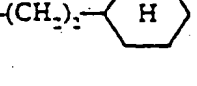
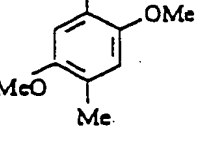
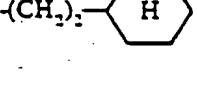
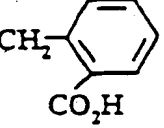
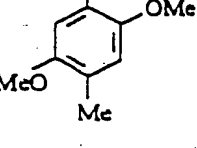
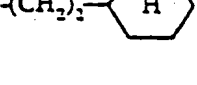
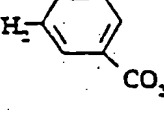
| | | | | | | |
|----|-----|---|--|------------------|----------|--------------------|
| 5 | 113 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-CH_2CO_2H$ | 7-Me | 147 HCl |
| 10 | 114 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-CH_2CO_2H$ | 4-F | 197 HCl |
| 15 | 115 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-CH_2CO_2H$ | 4-F | 194 |
| 20 | 116 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-(CH_2)_3CO_2H$ | 7-OMe | 172 |
| 25 | 117 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-(CH_2)_3CO_2H$ | 7-OMe | 175 |
| 30 | 118 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-CH_2CO_2H$ | 3,5-diMe | 122 CF_3CO_2H |
| 35 | 119 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-CH_2CO_2H$ | 3,5-diMe | 128 CF_3CO_2H |

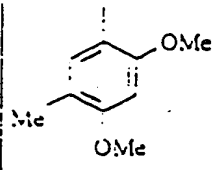

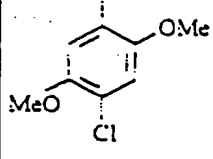

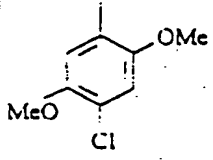

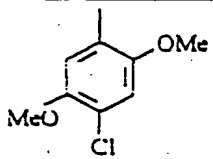

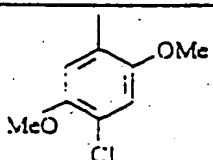

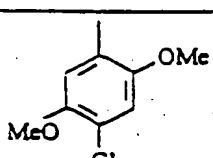

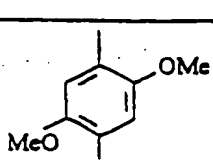

| | | | | | | |
|----|-----|--|--------------|------------------|----------|--------------------|
| 5 | 120 | | $-(CH_2)_2-$ | $-(CH_2)_3CO_2H$ | 3,5-diMe | 138 HCl |
| 10 | 121 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2-$ | 5-Me | 200 CF_3CO_2H |
| 15 | 122 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2-$ | 5-Me | 217 CF_3CO_2H |
| 20 | 123 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2-$ | 5-Cl | 187 HCl |
| 25 | 124 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2-$ | 5-Cl | 197 HCl |
| 30 | 125 | | $-(CH_2)_2-$ | $-(CH_2)_2CO_2H$ | 3,5-diMe | 142 HCl |
| 35 | 126 | | $-(CH_2)_2-$ | $-(CH_2)_3CO_2H$ | 3,5-diMe | 134 HCl |

| | | | | | | |
|----|-----|--|--------------|------------------|-------------------|--|
| 5 | 127 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 4,6-diMe | 160 |
| 10 | 128 | | $-(CH_2)_2-$ | $-(CH_2)_3CO_2H$ | 4,6-diMe | 170 |
| 15 | 129 | | $-(CH_2)_2-$ | $-(CH_2)_3CO_2H$ | 4,6-diMe | 160 |
| 20 | 130 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 3-Me. 5-Cl | 157 HCl |
| 25 | 131 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 3-Me. 5-Cl | 172 HCl |
| 30 | 132 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 5-NH ₂ | 177 CF ₃ CO ₂ H |
| 35 | 133 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 5,6-diMe | 212 |

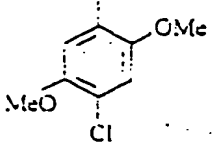
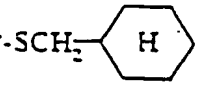
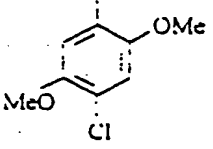
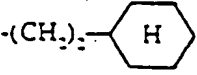
| | | | | | | |
|----|-----|---|--|--------------|----------------|-----------------------------|
| 5 | 134 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-CH_2CO_2H$ | 5,7-diCl | 204 |
| 10 | 135 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-CH_2CO_2H$ | 5,7-diCl | 174 HCl |
| 15 | 136 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-CH_2CO_2H$ | 4,7-diOMe | 205 gomme CF_3CO_2H |
| 20 | 137 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-CH_2CO_2H$ | 5-F, 7-Me | 181 CF_3CO_2H |
| 25 | 138 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-CH_2CO_2H$ | 5-OMe, 7-Me | 194 CF_3CO_2H |
| 30 | 139 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-CH_2CO_2H$ | H | 164 CF_3CO_2H |
| 35 | 140 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-CH_2CO_2H$ | 5-Me, 7-Cl | 170-172 |

| | | | | | | |
|----|-----|--|--------------|--------------|--------------|--------------------|
| 5 | 141 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 5-Cl 7-Me | 222 |
| 10 | 142 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 7-F | 163 CF_3CO_2H |
| 15 | 143 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 4,7-diMe | 206 CF_3CO_2H |
| 20 | 144 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 5-Me | 204 HCl |
| 25 | 145 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 5-Cl | 201 HCl |
| 30 | 146 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 4,7-diMe | 162 CF_3CO_2H |
| 35 | 147 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 5-Me | 167 HCl |

| | | | | | | |
|----|-----|---|---|--|------|------------|
| 5 | 148 |  |  | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ | 5-Cl | 188 HCl |
| 10 | 149 |  |  | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ | 5-Me | 216 |
| 15 | 150 |  |  | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ | 5-Me | 252 |
| 20 | 151 |  |  | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ | 5-Me | 185 |
| 25 | 152 |  |  | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ | H | 181 |
| 30 | 153 |  |  |  | H | 175 |
| 35 | 154 |  |  |  | H | 174 |

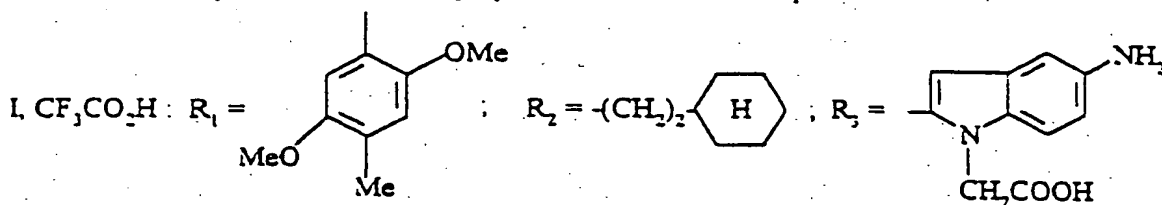
| | | | | | | |
|----|-----|---|--|--------------|---------------------------|--|
| 5 | 155 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-CH_2CO_2H$ | 3-Cl | 180 |
| 10 | 156 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-CH_2CO_2H$ | 3-Cl 7-CF ₃ | 161 ½ HCl |
| 15 | 157 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-CH_2CO_2H$ | 5-OCOCH ₃ | 211 CF ₃ CO ₂ H |
| 20 | 158 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-CH_2CO_2H$ | 5-OH | 186 |
| 25 | 159 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-CH_2CO_2H$ | 4-Me 5-Cl | 175 1/3 HCl |
| 30 | 160 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-CH_2CO_2H$ | 4-Me 7-Cl | 165 |
| 35 | 161 |  | $-(CH_2)_2-$  | $-CH_2CO_2H$ | 4-OH | 181 |

| | | | | | | |
|----|-----|--|--------------|--------------|---------------|-------------------------------------|
| 5 | 162 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 5-Cl 7-F | 203 |
| 10 | 163 | | $-SCH_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 5,7-diMe | 130 |
| 15 | 164 | | $-SCH_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 5-Me | 227 |
| 20 | 165 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | H | 250 Na 2NaOH |
| 25 | 166 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 4-OMe 7-Me | 150 $\frac{1}{2}$ CF_3CO_2H |
| 30 | 167 | | $-(CH_2)_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 5-Me 7-F | 173 |
| 35 | 168 | | $-SCH_2-$ | $-CH_2CO_2H$ | 5-Me | 155 $\frac{1}{4}$ HCl |

| | | | | | |
|-----|---|---|-----------------------------------|----------------------|--|
| 169 |  |  | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ | 5,7-diMe | 140 1/3 HCl |
| 170 |  |  | $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ | 4-OCOCH ₃ | 196 CF ₃ CO ₂ H |

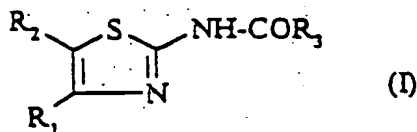
EXEMPLE 171

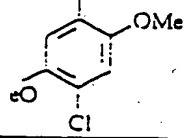
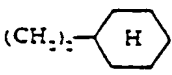
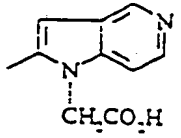
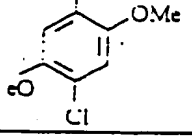
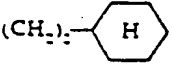
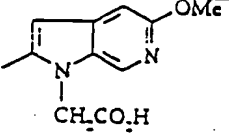
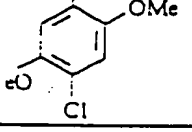
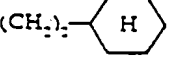
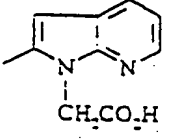
Acide 5-amino-2-(5-cyclohexyléthyl-4-(2,5-diméthoxy-4-méthylphényl)thiazol-2-ylcarbamoyl)-indole-1-carboxylique, acide trifluoroacétique.



Dans 2 ml de DMF, on mélange 0,6 g du composé de la PREPARATION 2.18 avec 0,6 g du composé de la PREPARATION 1.1, 0,7 g de BOP et 0,21 ml de NEt₃ et on laisse sous agitation pendant une nuit. On ajoute 5 ml de solution tampon pH 2, filtre puis reprend le précipité par AcOEt. On lave par une solution tampon pH 2, par une solution de Na₂CO₃ puis sèche sur MgSO₄. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par DCM/AcOEt (100/3 v/v). Les fractions contenant le produit sont réunies puis reprises dans 10 ml de TFA et laissées deux heures sous agitation. On évapore les solvants puis triture dans de l'eau à pH 4 pour obtenir 740 mg du composé attendu, F = 183°C.

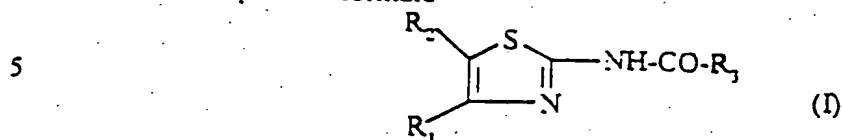
En procédant selon les méthodes habituelles à partir des composés des PREPARATIONS 3.1, 3.2 et 3.3 du composé de la PREPARATION 1.4 on prépare les composés selon l'invention décrits dans le Tableau ci-après.

TABLEAU 4

| Exemples | R ₁ | R ₂ | R ₃ | F [°] C et ou solvate |
|----------|---|---|--|--|
| 172 |  |  |  | 210 CF ₃ CO ₂ H |
| 173 |  |  |  | 212 CF ₃ CO ₂ H |
| 174 |  |  |  | 190 CF ₃ CO ₂ H |

REVENDICATIONS

1. Composé de formule



dans laquelle

- R₁ représente un groupement phényle substitué de formule

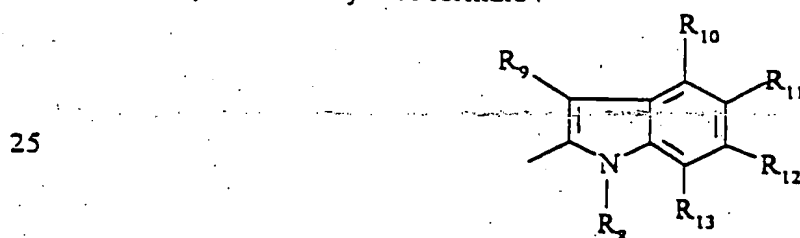


- R₂ représente un groupement choisi parmi :

- 15
- CH₂-R₇,
 - (CH₂)₂-R₇,
 - S-CH₂-R₇,
 - CH₂-S-R₇,
 - (C₅-C₈)alkyle ;

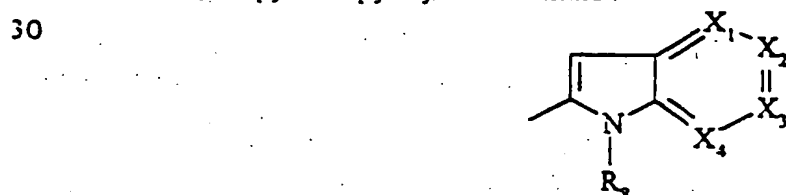
20 - R₃ représente :

i) un indol-2-yle de formule :



ou

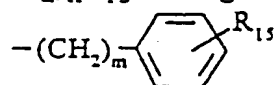
ii) un pyrrolo-pyridyle de formule :



35 dans laquelle l'un des X₁, X₂, X₃, X₄ est N, les autres représentent CR₁₄ ;

- R₄ représente l'hydrogène ou un groupement méthoxy ;

- R₅ représente l'hydrogène, ou un groupement méthyle, éthyle, isopropyle, méthoxy, éthoxy ou un halogène ;
- R₆ représente l'hydrogène, un groupement méthyle, éthyle, méthoxy ou un halogène ;
- 5 - ou R₅ et R₆, considérés ensemble, représentent un groupe méthylènedioxy ;
à la condition que les substituants R₄, R₅, R₆ ne soient pas simultanément l'hydrogène ;
- R₇ représente un groupement (C₅-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou deux méthyles ;
- 10 - R₈ représente un groupe (CH₂)_nR₁₅ ou un groupe :

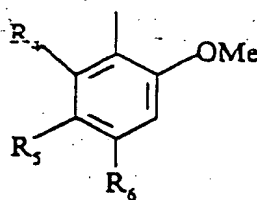


- R₉ représente l'hydrogène ou un groupement méthyle ;
- 15 - R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène, un groupement méthyle, éthyle, hydroxy, acétyloxy, méthoxy, éthoxy, méthylthio, trifluorométhyle, amino ou un halogène ;
- R₁₄ représente l'hydrogène ou un groupement méthoxy ;
- R₁₅ représente un groupement COOH ou un groupement COOR₁₆ ;
- R₁₆ représente un groupement (C₁-C₄)alkyle ;
- 20 - n = 1, 2, 3, 4 ou 5 ;
- m = 0, 1 ;

ainsi que leurs sels ou leurs solvates.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle :

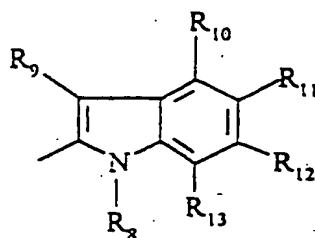
- R₁ représente un groupement phényle substitué de formule :



- R₃ représente :

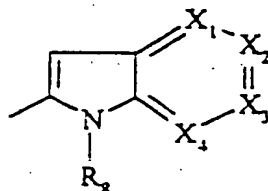
i) un indol-2-yle de formule :

102



ou

ii) un pyrrolo-pyridyle de formule :



dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 , X_4 sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ,

- R_4 représente l'hydrogène ou un groupement méthoxy ;
- R_5 représente l'hydrogène, ou un groupement méthyle, éthyle, méthoxy, éthoxy ou un halogène ;
- R_6 représente l'hydrogène, un groupement méthyle, éthyle, méthoxy ou un halogène ;
- ou R_5 et R_6 , considérés ensemble, représentent un groupe méthylènedioxy ;
- à la condition que les substituants R_4 , R_5 , R_6 ne soient pas simultanément l'hydrogène ;
- R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} représentent chacun indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène, un groupement méthyle, éthyle, méthoxy, éthoxy, méthylthio, trifluorométhyle, amino ou un halogène ;
- R_2 , R_8 , R_9 sont tels que définis pour (I) à la revendication 1 ;
- ainsi que leurs sels ou leurs solvates.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2 dans laquelle R_2 représente un groupe choisi parmi :

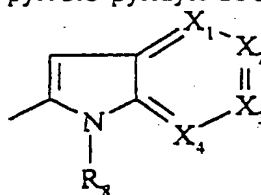
$(CH_2)_2-R_7$;

$S-CH_2-R_7$;

avec R_7 étant tel que défini pour (I) dans la revendication 1 ainsi que ses sels et solvates.

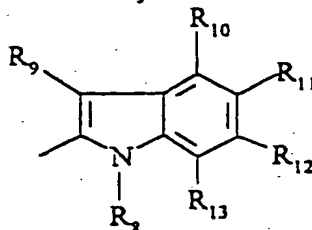
4. Composé de formule (I) selon la revendication 1, 2 ou 3 dans laquelle R_2 représente un cyclohexylethylène, ainsi que ses sels et solvates.

5. Composé de formule (I) selon la revendication 1, 2, 3 ou 4 dans laquelle R_1 représente un 4-méthyl-2,5-diméthoxyphényle ou un 4-chloro-2,5-diméthoxyphényle ainsi que ses sels et solvates.
6. Composé de formule (I) selon la revendication 5 dans laquelle R_1 est un 4-chloro-2,5-diméthoxyphényle, ainsi que ses sels et solvates.
7. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 dans laquelle R_3 représente un pyrrolo-pyridyle de formule



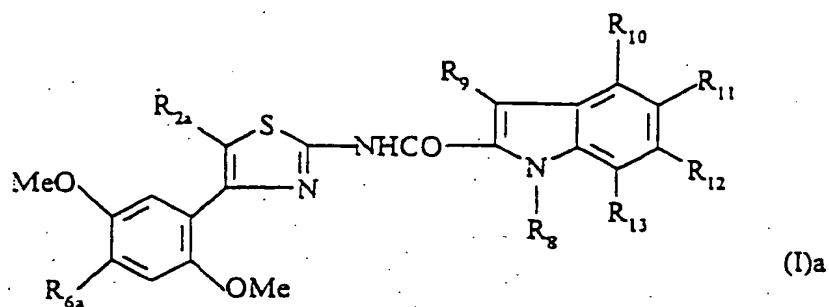
avec X_1 , X_2 , X_3 , X_4 et R_8 étant tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ainsi que ses sels et solvates.

8. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 dans laquelle R_3 représente un indol-2-yle de formule :



avec R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} étant tels que définis pour (I) à la revendication 1, ainsi que ses sels et solvates.

9. Composé de formule (I) selon la revendication 8 dans laquelle l'un des substituants R_{10} , R_{11} , R_{12} ou R_{13} est différent de l'hydrogène, ainsi que ses sels et solvates.
10. Composé de formule (I) selon la revendication 8 ou 9, dans laquelle R_8 représente un groupe carboxyalkylène de formule $(CH_2)_n-COOH$, ainsi que ses sels et solvates.
11. Composé de formule (I) selon la revendication 10 dans laquelle R_8 représente un groupe carboxyméthylène, ainsi que ses sels et solvates.
12. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 8 à 11, dans laquelle un ou deux des substituants R_{10} , R_{11} , R_{13} représentent un groupement méthyle, un méthoxy, trifluorométhyle, un chlore ou un fluor, le troisième ainsi que R_{12} et R_9 représentant l'hydrogène, ainsi que ses sels et solvates.
13. Composé selon la revendication 1 de formule :



dans laquelle :

- R_{2a} représente un groupe choisi parmi :

$(CH_2)_2R_7$

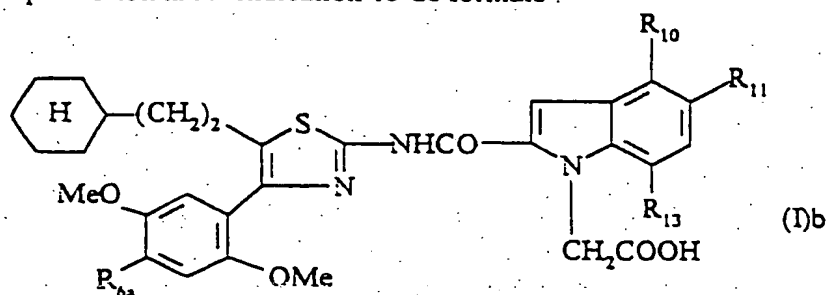
$S-CH_2R_7$;

- R_{6a} représente un chlore ou un méthyle ;

- $R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$ étant tels que définis pour (I) à la revendication 1, avec la limitation qu'au moins un des substituants $R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}$ soit différent de l'hydrogène ;

ainsi que ses sels et solvates.

14. Composé selon la revendication 13 de formule :



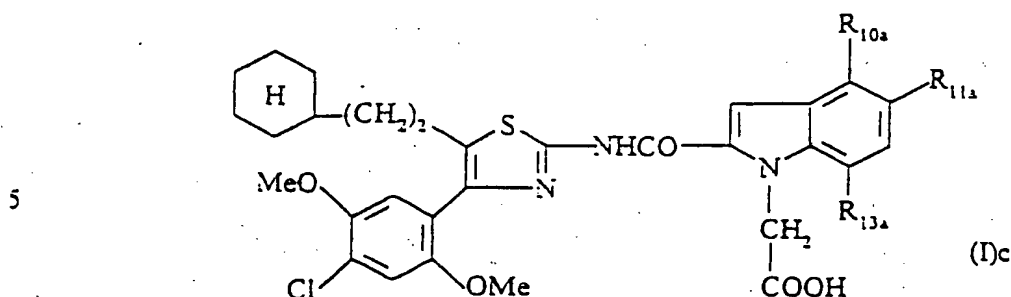
dans laquelle :

- R_{6a} est tel que défini pour (I)a à la revendication 13 ;

- R_{10}, R_{11}, R_{13} sont tels que définis pour (I) à la revendication 1, avec la limitation qu'un ou deux des substituants R_{10}, R_{11}, R_{13} soient différents de l'hydrogène ;

ainsi que ses sels et solvates.

15. Composé selon la revendication 14 de formule :



dans laquelle :

- un ou deux des substituants R_{10a} , R_{11a} , R_{13a} représentent un méthyle, un méthoxy, un chlore, un fluor, un trifluorométhyle, les autres ou l'autre représentant l'hydrogène, ainsi que ses sels et solvates.

16. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexylethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-5-méthylindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexylethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-5,7-diméthylindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexylethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-4-méthoxyindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexylethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-4-méthylindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexylethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-4,5-diméthylindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexylethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-5-méthoxyindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexylethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-5-chloroindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexylethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-4,5-dichloroindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexylethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-4,7-diméthylindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexylethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-4,5-diméthoxyindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexylethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-7-méthoxyindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexylethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-7-méthylindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-5,7-dichloroindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-4,7-diméthoxyindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-5-méthoxy-7-méthylindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-5-méthyl-7-chloroindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-5-chloro-7-méthylindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-5-chloro-7-fluoroindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-4-méthyl-7-chloroindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-4-méthyl-5-chloroindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-5-chloro-7-trifluorométhylindole-1-acétique ;

l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-4-méthoxy-7-méthylindole-1-acétique ;

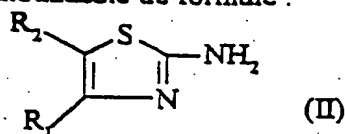
ainsi que ses sels et solvates.

17 Composé selon la revendication 16 caractérisé en ce qu'il s'agit de l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-5-méthylindole-1-acétique, ainsi que ses sels et solvates.

18 Composé selon la revendication 16 caractérisé en ce qu'il s'agit de l'acide 2-(4-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-5-(2-cyclohexyléthyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-5,7-diméthylindole-1-acétique, ainsi que ses sels et solvates.

19 Procédé pour la préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, de ses sels et solvates, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

a) condenser un 2-aminothiazole de formule :



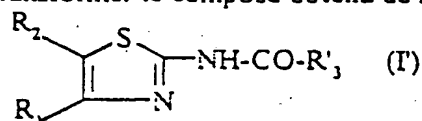
dans laquelle R₁ et R₂ sont tels que définis pour (I) en revendication 1, sur un acide de formule :



ou bien sur un dérivé fonctionnel dudit acide, dans laquelle R'_3 représente R_3 ou un dérivé de R_3 tel que défini pour (I) en revendication 1 et dans lequel la fonction acide de R_3 est protégée ;

b) le cas échéant, transformer le composé obtenu de formule (I) :

5



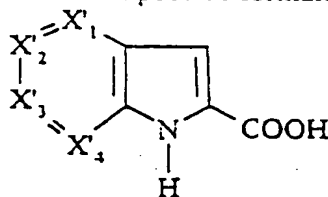
en un composé de formule (I) par la déprotection de la fonction acide protégée du substituant de R'_3 ;

10

c) isoler le composé de formule (I) ainsi obtenu tel quel ou sous forme d'un de ses sels ou solvates ;

20. Procédé de préparation d'un composé de formule XVIII,

15

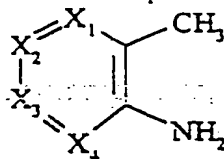


dans laquelle X'_1 , X'_2 , X'_3 et X'_4 représentent un groupement CH éventuellement substitué par un groupement méthyle ou l'un des X'_1 , X'_2 , X'_3 , X'_4 est N, et les autres représentent CR_{14} avec R_{14} représentant l'hydrogène ou un méthoxy, utile comme intermédiaire pour la préparation de composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à :

20

a) protéger la fonction amine d'un composé de formule XIX :

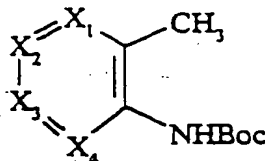
25



en traitant par le di-*tert*-butyldicarbonate $((\text{Boc})_2\text{O})$;

b) traiter le composé ainsi obtenu de formule XX :

30



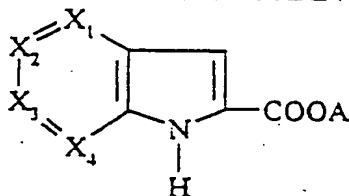
par un alkyllithium tel que $n\text{-BuLi}$ ou sec-BuLi ;

35

c) condenser le dérivé lithié ainsi formé avec un ester oxalique tel que l'oxalate d'éthyle ou l'oxalate de benzyle ;

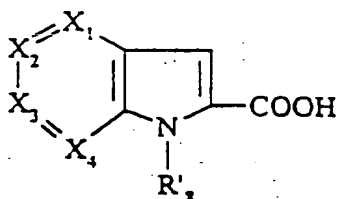
d) cycliser en milieu acide ;

e) saponifier l'ester ainsi obtenu de formule XXI :



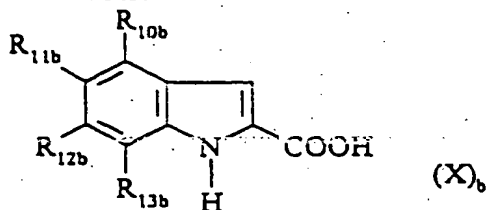
dans laquelle A représente un éthyle ou hydrogénéoliser l'ester ainsi obtenu de formule (XXI) dans laquelle A représente un benzyle.

21. Procédé selon la revendication 20 pour la préparation d'un acide pyrrolopyridine-2-carboxylique de formule :



dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 , X_4 ont les définitions données pour (I) en revendication 1 et R'_8 représente R_8 tel que défini pour (I) en revendication 1 ou un précurseur de R_8 , à partir d'une *ortho*-méthylaminopyridine.

22. Procédé selon la revendication 20 pour la préparation d'un acide indole-2-carboxylique de formule Xb.



dans laquelle R_{10b} , R_{11b} , R_{12b} , R_{13b} représentent chacun indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou le méthyle, à partir d'une *ortho*-méthylaniline.

23. Composition pharmaceutique contenant une dose efficace d'au moins un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 18 ou un de ses sels, solvates ou hydrates pharmaceutiquement acceptables.
24. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 18 pour la préparation de médicaments destinés à combattre les maladies dont le traitement nécessite une stimulation des récepteurs CCK-A de la cholecystokinine.
25. Utilisation selon la revendication 24 pour la préparation de médicaments destinés au traitement de troubles de la sphère gastrointestinale.

26. Utilisation selon la revendication 24 pour la préparation de médicaments destinés au traitement des troubles du système nerveux central.
27. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 18 pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement de l'obésité.
- 5 28. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 18 pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement du syndrome du colon irritable.
29. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 18 pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement de la dyskinésie.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/02007

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D417/12 C07D471/04 C07D209/42 C07D417/14 A61K31/425
 //(C07D471/04, 221:00, 209:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | EP 0 611 766 A (ELF SANOFI) 24 August 1994 cited in the application see page 3, line 4 - line 30; claims , - --- | 1-19, 23-29 |
| X | EP 0 518 731 A (ELF SANOFI) 16 December 1992 cited in the application see page 16, line 10 - page 17, line 26; claims --- | 1-19, 23-29 |
| X | EP 0 432 040 A (SANOFI) 12 June 1991 cited in the application see page 8, line 51 - page 10, line 35; claims --- -/- | 1-19, 23-29 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- S document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 November 1998

Date of mailing of the international search report

01/12/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Henry, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 98/02007

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| A | US 4 060 626 A (HRSTKA VLADIMIR ET AL) 29 November 1977 see column 2, line 10 - line 58 ----- | 20-22 |
| A | MICHAEL H. FISHER ET AL: "A convenient synthesis of 6-azaindole" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., vol. 6, October 1969, pages 775-776, XP002084979 PROVO US see the whole document ----- | 20-22 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/02007

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0611766 A | 24-08-1994 | FR 2701708 A | 26-08-1994 |
| | | AU 680213 B | 24-07-1997 |
| | | AU 5516294 A | 25-08-1994 |
| | | CA 2115805 A | 20-08-1994 |
| | | CN 1107158 A | 23-08-1995 |
| | | FI 940769 A | 20-08-1994 |
| | | HU 70158 A | 28-09-1995 |
| | | JP 6298761 A | 25-10-1994 |
| | | MX 9401209 A | 31-08-1994 |
| | | NO 940558 A | 22-08-1994 |
| | | NZ 250907 A | 26-01-1996 |
| | | US 5656648 A | 12-08-1997 |
| | | ZA 9401128 A | 18-08-1995 |
| EP 0518731 A | 16-12-1992 | FR 2677356 A | 11-12-1992 |
| | | AT 170186 T | 15-09-1998 |
| | | AU 650754 B | 30-06-1994 |
| | | AU 1727992 A | 10-12-1992 |
| | | CA 2070526 A | 06-12-1992 |
| | | CS 9201693 A | 16-12-1992 |
| | | DE 69226729 D | 01-10-1998 |
| | | FI 922589 A | 06-12-1992 |
| | | HU 75870 A | 28-05-1997 |
| | | IL 102004 A | 15-04-1997 |
| | | JP 5155871 A | 22-06-1993 |
| | | MX 9202662 A | 31-12-1992 |
| | | NO 300135 B | 14-04-1997 |
| | | NZ 243009 A | 26-05-1995 |
| | | RU 2059637 C | 10-05-1996 |
| | | US 5380736 A | 10-01-1995 |
| | | US 5314889 A | 24-05-1994 |
| | | ZA 9203981 A | 01-12-1993 |
| EP 0432040 A | 12-06-1991 | FR 2655344 A | 07-06-1991 |
| | | FR 2661677 A | 08-11-1991 |
| | | AT 109145 T | 15-08-1994 |
| | | AU 628696 B | 17-09-1992 |
| | | AU 6777950 A | 20-06-1991 |
| | | CA 2031463 A | 07-06-1991 |
| | | DE 69011059 D | 01-09-1994 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/02007

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0432040 A | | DE 69011059 T | 02-03-1995 |
| | | DK 432040 T | 31-10-1994 |
| | | ES 2057490 T | 16-10-1994 |
| | | FI 905941 A,B, | 07-06-1991 |
| | | GR 3025940 T | 30-04-1998 |
| | | HU 9500526 A | 30-10-1995 |
| | | IE 68593 B | 26-06-1996 |
| | | IL 96577 A | 24-06-1994 |
| | | JP 10130147 A | 19-05-1998 |
| | | JP 2760903 B | 04-06-1998 |
| | | JP 3279374 A | 10-12-1991 |
| | | MX 9203027 A | 01-07-1992 |
| | | NO 179584 B | 29-07-1996 |
| | | PT 96066 A,B | 30-09-1991 |
| | | US 5189049 A | 23-02-1993 |
| US 4060626 A | 29-11-1977 | DE 2203542 A | 16-08-1973 |
| | | AR 194640 A | 31-07-1973 |
| | | AR 195134 A | 10-09-1973 |
| | | AT 327885 B | 25-02-1976 |
| | | AT 320634 B | 25-02-1975 |
| | | AT 62074 A | 15-05-1975 |
| | | AU 465326 B | 25-09-1975 |
| | | AU 5137473 A | 25-07-1974 |
| | | BE 794483 A | 24-07-1973 |
| | | CA 983511 A | 10-02-1976 |
| | | CH 586677 A | 15-04-1977 |
| | | CH 587816 A | 13-05-1977 |
| | | CS 164221 B | 07-11-1975 |
| | | CS 164222 B | 07-11-1975 |
| | | DD 103642 A | 05-02-1974 |
| | | DK 134517 B | 22-11-1976 |
| | | EG 10793 A | 31-05-1976 |
| | | FI 55829 B | 29-06-1979 |
| | | FR 2169181 A | 07-09-1973 |
| | | GB 1369577 A | 09-10-1974 |
| | | GB 1369578 A | 09-10-1974 |
| | | JP 1258047 C | 29-03-1985 |
| | | JP 48081855 A | 01-11-1973 |
| | | JP 59030703 B | 28-07-1984 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/02007

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 4060626 A | | NL 7300871 A, B | 30-07-1973 |
| | | SE 388196 B | 27-09-1976 |
| | | ZA 7300545 A | 28-11-1973 |
| <hr/> | | | |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem : Internationale No
PCT/FR 98/02007

| | | |
|--|--|--|
| A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 C07D417/12 C07D471/04 C07D209/42 C07D417/14 A61K31/425 //(C07D471/04,221:00,209:00) | | |
| Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB | | |
| B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07D A61K | | |
| Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche | | |
| Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | |
| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
| X | EP 0 611 766 A (ELF SANOFI) 24 août 1994 cité dans la demande voir page 3, ligne 4 - ligne 30; revendications , - | 1-19, 23-29 |
| X | EP 0 518 731 A (ELF SANOFI) 16 décembre 1992 cité dans la demande voir page 16, ligne 10 - page 17, ligne 26; revendications | 1-19, 23-29 |
| X | EP 0 432 040 A (SANOFI) 12 juin 1991 cité dans la demande voir page 8, ligne 51 - page 10, ligne 35; revendications | 1-19, 23-29 |
| -/- | | |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div> | | |
| * Catégories spéciales de documents cités: <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>1* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>3* document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div> | | |
| Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-weight: bold;">19 novembre 1998</div> | | Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">01/12/1998</div> |
| Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016 | | Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Henry, J</div> |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den a Internationale No

PCT/FR 98/02007

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | |
|---|--|-------------------------------|
| Catégorie | Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
| A | US 4 060 626 A (HRSTKA VLADIMIR ET AL) 29 novembre 1977 voir colonne 2, ligne 10 - ligne 58 ---- | 20-22 |
| A | MICHAEL H. FISHER ET AL: "A convenient synthesis of 6-azaindole" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., vol. 6, octobre 1969, pages 775-776, XP002084979 PROVO US voir le document en entier ----- | 20-22 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Der. Je internationale No

PCT/FR 98/02007

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| EP 0611766 A | 24-08-1994 | FR 2701708 A | 26-08-1994 |
| | | AU 680213 B | 24-07-1997 |
| | | AU 5516294 A | 25-08-1994 |
| | | CA 2115805 A | 20-08-1994 |
| | | CN 1107158 A | 23-08-1995 |
| | | FI 940769 A | 20-08-1994 |
| | | HU 70158 A | 28-09-1995 |
| | | JP 6298761 A | 25-10-1994 |
| | | MX 9401209 A | 31-08-1994 |
| | | NO 940558 A | 22-08-1994 |
| | | NZ 250907 A | 26-01-1996 |
| | | US 5656648 A | 12-08-1997 |
| | | ZA 9401128 A | 18-08-1995 |
| EP 0518731 A | 16-12-1992 | FR 2677356 A | 11-12-1992 |
| | | AT 170186 T | 15-09-1998 |
| | | AU 650754 B | 30-06-1994 |
| | | AU 1727992 A | 10-12-1992 |
| | | CA 2070526 A | 06-12-1992 |
| | | CS 9201693 A | 16-12-1992 |
| | | DE 69226729 D | 01-10-1998 |
| | | FI 922589 A | 06-12-1992 |
| | | HU 75870 A | 28-05-1997 |
| | | IL 102004 A | 15-04-1997 |
| | | JP 5155871 A | 22-06-1993 |
| | | MX 9202662 A | 31-12-1992 |
| | | NO 300135 B | 14-04-1997 |
| | | NZ 243009 A | 26-05-1995 |
| | | RU 2059637 C | 10-05-1996 |
| | | US 5380736 A | 10-01-1995 |
| | | US 5314889 A | 24-05-1994 |
| | | ZA 9203981 A | 01-12-1993 |
| EP 0432040 A | 12-06-1991 | FR 2655344 A | 07-06-1991 |
| | | FR 2661677 A | 08-11-1991 |
| | | AT 109145 T | 15-08-1994 |
| | | AU 628696 B | 17-09-1992 |
| | | AU 6777990 A | 20-06-1991 |
| | | CA 2031463 A | 07-06-1991 |
| | | DE 69011059 D | 01-09-1994 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Der. le Internationale-No

PCT/FR 98/02007

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| EP 0432040 A | | DE 69011059 T | 02-03-1995 |
| | | DK 432040 T | 31-10-1994 |
| | | ES 2057490 T | 16-10-1994 |
| | | FI 905941 A,B, | 07-06-1991 |
| | | GR 3025940 T | 30-04-1998 |
| | | HU 9500526 A | 30-10-1995 |
| | | IE 68593 B | 26-06-1996 |
| | | IL 96577 A | 24-06-1994 |
| | | JP 10130147 A | 19-05-1998 |
| | | JP 2760903 B | 04-06-1998 |
| | | JP 3279374 A | 10-12-1991 |
| | | MX 9203027 A | 01-07-1992 |
| | | NO 179584 B | 29-07-1996 |
| | | PT 96066 A,B | 30-09-1991 |
| | | US 5189049 A | 23-02-1993 |
| US 4060626 A | 29-11-1977 | DE 2203542 A | 16-08-1973 |
| | | AR 194640 A | 31-07-1973 |
| | | AR 195134 A | 10-09-1973 |
| | | AT 327885 B | 25-02-1976 |
| | | AT 320634 B | 25-02-1975 |
| | | AT 62074 A | 15-05-1975 |
| | | AU 465326 B | 25-09-1975 |
| | | AU 5137473 A | 25-07-1974 |
| | | BE 794483 A | 24-07-1973 |
| | | CA 983511 A | 10-02-1976 |
| | | CH 586677 A | 15-04-1977 |
| | | CH 587816 A | 13-05-1977 |
| | | CS 164221 B | 07-11-1975 |
| | | CS 164222 B | 07-11-1975 |
| | | DD 103642 A | 05-02-1974 |
| | | DK 134517 B | 22-11-1976 |
| | | EG 10793 A | 31-05-1976 |
| | | FI 55829 B | 29-06-1979 |
| | | FR 2169181 A | 07-09-1973 |
| | | GB 1369577 A | 09-10-1974 |
| | | GB 1369578 A | 09-10-1974 |
| | | JP 1258047 C | 29-03-1985 |
| | | JP 48081855 A | 01-11-1973 |
| | | JP 59030703 B | 28-07-1984 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den. 3 Internationale No

PCT/FR 98/02007

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| US 4060626 A | | NL 7300871 A,B | 30-07-1973 |
| | | SE 388196 B | 27-09-1976 |
| | | ZA 7300545 A | 28-11-1973 |
| <hr/> | | | |

THIS PAGE BLANK (USPTO)